

Zur Frage der Wirkung des Höhenklimas auf den Verlauf akuter Malaria

Inauguraldissertation

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde
vorgelegt der
Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

Thierry Freyvogel

Basel

Basel 1956

VERLAG FÜR RECHT UND GESELLSCHAFT AG., BASEL

Genehmigt von der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät auf Antrag der Herren Professoren *R. Geigy* und *A. Portmann*.

Basel, den 8. März 1955.

L. Vonderschmitt, Dekan.

Separatabdruck aus *Acta Tropica*, Bd. 13, Heft 1, 1956.

© Copyright 1956 by Verlag für Recht und Gesellschaft AG., Basel

Zur Frage der Wirkung des Höhenklimas auf den Verlauf akuter Malaria.

Von THIERRY FREYVOGEL.

Inhalt.

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen	1
I Einleitung	2
II Versuchsanordnung	4
III Material	6
IV Methoden und Technik:	
A. Zu den Untersuchungen über die Anpassung des erythrocytären Systems	12
B. Zur Ermittlung der Sauerstoff-Sättigung des arteriellen Blutes	12
C. Zu den Untersuchungen über den Infektionsverlauf	14
D. Zur Bestimmung der Parasitendichte	16
V Die Höhenanpassung des erythrocytären Systems juveniler Hühner	16
VI Die Sauerstoff-Sättigung des arteriellen Blutes juveniler Hühner in Basel und auf dem Jungfrauoch	23
VII Resultate der Untersuchungen über den Infektionsverlauf	25
VIII Diskussion der Ergebnisse über den Infektionsverlauf	44
IX Literatur	54
X Zusammenfassung	55

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen.

E-Formen	=	Exoerythrocytäre Formen
E _{JJ}	=	Ergänzungsversuch Jungfrauoch
E _{V 8}	=	Ergänzungsversuch Basel 8tägige Kücken
E _{V 30}	=	Ergänzungsversuch Basel 30tägige Kücken
EZ	=	Erythrocyten-Zahl
FI	=	Färbe-Index
Hb	=	Haemoglobin
Hi	=	Hirn
IT	=	Infektionstag
JJ	=	Jungfrauoch
Le	=	Leber
Mi	=	Milz
RES	=	Reticulo-endotheliales System
S _{JB}	=	Anpassung auf JJ, Infektion in Basel
S _{JJ}	=	Infektionsversuch JJ
STI	=	Schweizerisches Tropeninstitut
S _{UDK 1}	=	1. Infektionsversuch in der UDK
S _{UDK 2}	=	2. Infektionsversuch in der UDK (bei höherem UD)
S _{UDK 3}	=	3. Infektionsversuch in der UDK
S _{V 8}	=	Infektionsversuch Basel 8tägige Kücken

Sv 30	= Infektionsversuch Basel 30tägige Kücken
S ₁₄	= Infektionsversuch JJ nach 2 Wochen Anpassung
UD	= Unterdruck
UDK	= Unterdruckkammer
UV	= Ultra-Violett

I. Einleitung.

Unsere Fragestellung geht aus von den Ergebnissen von v. NEERGARD 1920, ANDERSON, v. DESCHWANDEN u. a. 1945, v. DESCHWANDEN 1947, GARNHAM 1948 und HERBIG 1953.

v. NEERGARD (23) beobachtete während des ersten Weltkrieges in Klosters (1100 m ü. M.) bei Patienten, die an chronischer Malaria tertiana litten, daß unter dem Einfluß des Höhenklimas die Plasmodien in kurzer Zeit aus dem Blut verschwanden, und fand, daß das Allgemeinbefinden der Kranken erheblich besserte und die Arbeitsfähigkeit rasch wieder erlangt wurde. Er sieht die Heilwirkung großer Höhen als eine indirekte an, durch Verbesserung der allgemeinen Abwehrlage des Wirtes und ganz besonders dank dem Zurückgehen der sekundären Krankheitssymptome.

ANDERSON, v. DESCHWANDEN und Mitarbeiter (1) wiederholten und erweiterten während des zweiten Weltkrieges die gemachten Feststellungen. Sie bemerkten, daß gleichzeitig mit dem Verschwinden der Parasiten aus dem Blut eine Erhöhung von EZ und Hb sowie eine Steigerung des FI einhergingen. Auch sie betrachten den Einfluß großer Höhen hauptsächlich als einen indirekten, wobei sie aber die Frage aufwerfen, ob die höhenklimatisch bedingten Veränderungen des Blutsystems nicht eine direkte Einwirkung auf den Parasiten zur Folge haben könnten, so beispielsweise ob nicht «Haemoglobin im Überschuß» die Blutinfektion zu hemmen imstande wäre.

v. DESCHWANDEN (6) stellt anhand eines Falles von «Frühlingsmalaria» in Adelboden (1400 m) die Hypothese auf, die Wirkung des Höhenklimas bestehe in einer Erhöhung der Reaktionsbereitschaft auf meteorotrope Reize. Namentlich die Endothelzellen würden auf Wetteränderungen hin leichter und rascher Plasmodien ins Blut abgeben; dies könnte therapeutisch insofern eine Erleichterung bedeuten, als die erythrocytären Stadien den gebräuchlichen Medikamenten leichter zugänglich sind als die exoerythrocytären. Andererseits erwägt er die Möglichkeit einer Zustandsveränderung besonders des Reticulo-Endothels, welche die Entwicklung der E-Stadien hemmte.

GARNHAM (10) zeigt, daß das Vorkommen von Malaria in großen Höhen lediglich eine Temperaturfrage ist, insofern als die übertragenden Mücken bei der herrschenden niedrigeren Tempe-



ratur zum Leben nicht befähigt sind; daß aber das Plasmodium seine Virulenz gegenüber dem Menschen nicht verliert, falls die Bedingungen zum Übertragungszyklus erfüllt werden.

Eine Forschergruppe des Schweizerischen Tropeninstituts setzte es sich nun zum Ziel, die sich aus den bisher gewonnenen Resultaten ergebenden Probleme auf experimenteller Basis weiter zu untersuchen. So führte HERBIG-SANDREUTER (17) in den Jahren 1951—53 zahlreiche Versuche akuter Infektion juveniler Küken mit *Plasmodium gallinaceum* durch (Sporozoiten-Inokulation). Indem sie mehrere Hühnchen-Serien zu verschiedenen Zeitpunkten der Infektion auf das JJ (3457 m ü. M.) brachte, erwies sie, daß eine Korrelation besteht zwischen Anpassungsdauer und Abwehrreaktion des Wirtes; nur anpassungsfähige Tiere sind imstande, von den günstigen Klimafaktoren Nutzen zu ziehen. Die Wirkung dieser Höhe kann sich entweder durch eine Unterdrückung oder durch eine Hemmung der Infektion manifestieren. Die Hemmung äußert sich in einer verlangsamten Entwicklung der E-Stadien sowie in einer Verzögerung des Blutbefalls. HERBIG schließt daraus, daß in großer Höhe das RES stimuliert und damit die Abwehrlage des Wirtes verbessert wird. Ob die Verzögerung des Blutbefalls auf eine direkte Einwirkung durch die veränderten Erythrocyten im Sinne ANDERSONS u. a. zurückgeht, oder ob diese nur infolge langsameren Wachstums in den Organen zustande kommt, läßt sie unbeantwortet.

WEIL (28) wertet von HERBIG gesammeltes Material, das aus Inokulationsversuchen mit *infiziertem Blut* stammt, weiter aus und kommt dabei zum Schluß, daß das Höhenklima keinen wesentlichen Einfluß auf den Verlauf der Blutinfektion ausübt, daß also von einer direkten Beeinflussung des Plasmodiums durch die veränderten Eigenschaften des Blutes unter den gegebenen Voraussetzungen nicht die Rede sein kann.

Die Hauptergebnisse eines Teils der vorliegenden Arbeit wurden 1954 in einer vorläufigen Mitteilung bereits zusammengefaßt (GEIGY und FREYVOGEL [13]).

Fragestellung. Bei einem Aufenthalt in gesteigerter Höhenlage wird das erythrocytäre System gesunder juveniler Hühner in analoger Weise wie dasjenige der Malariapatienten verändert: Die EZ wird vergrößert, und in relativ noch stärkerem Maß wird der Hb-Gehalt erhöht, so daß auch der FI (Index für die durchschnittliche Hb-Menge des einzelnen Erythrocyten) auf übernormale Werte ansteigt. Da dieser Effekt auf der Erniedrigung des Sauerstoffpartialdrucks der Atemluft beruht, kann er künstlich in einer Unterdruckkammer (UDK) hervorgerufen werden. Sollten der höhere Hb-Gehalt des einzelnen Blutkörperchens oder irgendwelche an-

dere Blutsveränderungen, bedingt durch das Sinken des Sauerstoffgehaltes der Luft, das *Plasmodium* direkt oder indirekt beeinflussen — direkt durch Verhinderung oder Verzögerung des Blutbefalls, indirekt durch Entwicklungshemmung in den Organen —, so müßten dies Infektionsversuche in der UDK zeigen.

Wir haben es uns nun zur Aufgabe gemacht, mit Hilfe bekannter Methoden den Infektionsverlauf nach Sporozoiten-Inokulation im Tal, in der UDK und in großer Höhe¹ zu vergleichen und möglichst genau zu analysieren, wobei insbesondere die Frage nach der Bedeutung der Erniedrigung des Sauerstoff-Partialdrucks der Atemluft beachtet werden sollte. Beiläufig ergaben sich eine Reihe untergeordneter Probleme, auf die wir erst an späterer Stelle eintreten wollen. Erwähnt seien hier nur noch die Fragen nach der Anpassung des erythrocytären Systems der Versuchstiere in der UDK und diejenige nach der Sauerstoff-Sättigung des arteriellen Blutes in der Höhe und im Tal.

Es ist mir ein Bedürfnis, meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. RUD. GEIGY, Vorsteher des Schweiz. Tropeninstituts, auf dessen Anregung hin und unter dessen Leitung die vorliegende Arbeit entstand, für sein nie erlahmendes Interesse und sein großzügiges Entgegenkommen, auch in technischen Belangen, in ganz besonderem Maße zu danken.

Zu großem Dank bin ich ferner verpflichtet Herrn Prof. Dr. A. v. MURALT, dem Präsidenten der Hochalpinen Forschungsstation Jungfrauoch, in deren Laboratorien unsere Untersuchungen wesentlich erleichtert wurden. Weiterhin ist es mir ein Anliegen, für ihre freundlichen Bemühungen und wertvollen Ratschläge die Herren Prof. VERZÁR, Drs. BIDER, v. DESCHWANDEN, FLÜCKIGER, HERBIG und WIRZ meines Dankes zu versichern. Für mannigfaltige Hilfeleistungen sei herzlicher Dank auch allen Mitgliedern des Schweiz. Tropeninstituts ausgesprochen, vorab Frl. M. KAUFFMANN und Frl. M. SIEFERT.

II. Versuchsanordnung.

Um die Frage der Bedeutung des verminderten Sauerstoff-Partialdrucks der Luft zu lösen und um weitem Einblick in die Wirkungsweise des Höhenklimas zu erhalten, wurde der Infektionsverlauf mit *Plasmodium gallinaceum* an Leghornkücken unter dreierlei Bedingungen untersucht:

¹ Hochalpine Forschungsstation Jungfrauoch, 3457 m ü. M.

- im Tal (Basel, 280 m ü. M.)
- im Hochgebirge (Jungfrauojoch, 3457 m ü. M.)
- in einer Unterdruckkammer in Basel bei 490 mm Hg, wobei dieser Luftdruck dem Mittel auf 3457 m entspricht.

Alle diese Versuche wurden mit ca. 30 Tage alten Kücken durchgeführt.

Zusätzlich wurde geprüft:

- der Infektionsverlauf im Tal an 8 Tage alten Kücken zur Beurteilung unseres Plasmodien-Materials im Vergleich zu demjenigen von HERBIG und zur Beurteilung des Einflusses des Alters des Wirtes auf die Infektion
- der Infektionsverlauf bei Tieren, die nach einer Anpassungsperiode auf dem JJ ins Tal zurückgebracht und in Basel infiziert wurden, um Anhaltspunkte über die Dauer der Höhenklima-Wirkung zu erhalten.

In allen bisher erwähnten JJ- und UDK-Versuchen wurden die Tiere vor dem Inokulationstermin während ca. 3 Wochen an den Luft-UD adaptiert.

Außerdem wurden vergleichende Untersuchungen über die relative Sauerstoff-Sättigung des arteriellen Blutes der Kücken auf JJ und in Basel sowie über die Anpassung des erythrocytären Systems auf JJ und in der UDK angestellt. In deren Folge wurden in einer weitem Serie noch Ergebnisse erzielt über:

- den Infektionsverlauf auf dem JJ nach nur 13 Tagen Anpassung.

In allen Fällen handelt es sich um Infektionen durch künstliche Sporozoiten-Inokulation.

Zeitlich liegen die Erhebungen wie folgt:

Über die Anpassung des erythrocytären Systems wurde auf JJ im Juli 1953, in der UDK im Oktober 1953 gearbeitet. Stichproben liefern uns Bestimmungen vom Mai 1953 für die UDK und vom Januar 1954 für das JJ.

Die Blutgasanalysen zur Ermittlung der Sauerstoff-Sättigung des arteriellen Blutes wurden auf JJ ebenfalls im Juli 1953, in Basel im August desselben Jahres durchgeführt.

Da die Daten über die Infektionsversuche bei deren Beurteilung eine gewisse Rolle spielen, seien sie besserer Übersichtlichkeit wegen in Tabelle 1 zusammengefaßt. Die «Ergänzungsreihen» mußten vor allem durchgeführt werden, um die fehlenden Werte von Le, Mi, Hi für den 8. IT zu vervollständigen.

TABELLE 1.
Versuchsanordnung.

1	2	3	4	5	6	7	8
Jahr	Monat	Versuch	Abkürzg.	Anzahl Tiere	Anzahl Kontr.- Tiere	Alter Tage b. Inok.	Anp.- tage v. Inok.
1953	III	UDK 3500 m.	SUDK 1	11	4	30	22
	V	UDK 4000 m.	SUDK 2	14	—	—	—
	VII	JJ 3457 m.	SJJ	16	4	30	20
	VII—VIII	Anp. JJ	SJB	15	3	26	18
		Inok. Basel					
	X	UDK 3500 m.	SUDK 3	14	3	28	20
	XI	Tal	Sv 8	15	—	8	—
			Sv 30	15	—	30	—
1954	I—II	JJ 3457 m.	EJJ	13	4	28	20
		JJ kürzere Anp.	S14	15		28	13
	II	Tal	Ev 8	15	—	8	—
			Ev 30	5	—	30	—
Total der verwendeten Tiere inkl. Kontrolltiere: 166.							

Die Klammern bedeuten, daß die zusammengefaßten Serien gleichzeitig und mit derselben Sporozoiten-Aufschwemmung infiziert wurden.

III. Material.

Der Infektionsverlauf wurde untersucht an *Gallus gallus* L. (weiße Leghornrasse mit einfachem Kamm). Die Kücken wurden vom Züchter bis zum Alter von 8 Tagen künstlich aufgezogen. Von da ab bis zum Versuchsbeginn wurden sie von uns weitergepflegt, womit eine gleichmäßige Ernährung und Haltung sämtlicher Versuchstiere gewährleistet wurde. Da, wie weiter unten ausgeführt wird, das Alter der Tiere den Krankheitsverlauf wesentlich beeinflußt, wurden diese stets ca. 30 Tage nach dem Schlüpfen infiziert.

Als Überträger dienten uns Mücken der Art *Aedes aegypti* L. Sie stammen aus Léopoldville und werden seit 1945 am Schweiz. Tropeninstitut gezüchtet, wobei die Methoden angewandt wurden, wie sie von GANDER (9) ausführlich beschrieben worden sind.

Der Erreger, *Plasmodium gallinaceum* BRUMPT, wird seit 1948 am STI gehalten. Für unsere eigenen Untersuchungen wurde derselbe Stamm benützt, der seinerzeit auch von HERBIG verwendet worden war. Um Degenerationerscheinungen durch über lange Zeit fortgesetzte Blutinokulation zu vermeiden, wurde alle zwei bis drei Monate der natürliche Infektionscyclus über die Mücke eingeschaltet. Die eigens hiezu durchgeführten Kontrollserien ergaben aber, daß trotz dieser Vorsichtsmaßnahmen die Infektion so-

wohl hinsichtlich ihrer Stärke als hinsichtlich der Zeitdauer bis zur Parasitaemie Veränderungen unterworfen sein kann.

Wegen der für unsere Versuche grundlegenden Bedeutung der Virulenz unseres Plasmodien-Materials werde an dieser Stelle auf diese Kontrollversuche eingegangen. Sie wurden in Analogie zu den entsprechenden frühern Erhebungen über den Infektionsverlauf im Tal (GEIGY und BRITSCHGI [12], HERBIG [17]) mit acht Tage alten Kücken in Basel unter normalen atmosphärischen Bedingungen durchgeführt. Die angewandten Methoden wurden praktisch unverändert von HERBIG übernommen (vgl. hiezu das folgende Kapitel). Es sollten damit auch Anhaltspunkte gewonnen werden über die Vergleichbarkeit der eigenen Höhenversuche mit denjenigen von HERBIG (17).

Die *Ergebnisse* sind folgendermaßen in Tab. 2 zusammengefaßt:
Über den Infektionsverlauf an

- a) 8tägigen Kücken nach den Angaben von GEIGY und BRITSCHGI (12), ergänzt von HERBIG (17),
- b) 8tägigen Kücken Nov. 1953 (S_V8), Febr. 1954 (E_V8),
- c) 30tägigen Kücken Nov. 1953 (S_V30), April 1954 (E_V30).

Der bessern Übersicht wegen seien diese Resultate als Mittelwertskurven graphisch wiedergegeben. Im Interesse einer deutlicheren Darstellung sind dabei die bei Mi-, Le-, Hi- und Blutuntersuchungen erhaltenen Zahlen in verschiedenen Maßstäben aufgetragen worden. Die entsprechenden Werte können unter B, H, L und M auf den Ordinaten abgelesen werden.

Kurve 1 bezieht sich auf die von GEIGY und BRITSCHGI 1950 und von HERBIG im Jahre 1951 gewonnenen Zahlen; Kurve 2 faßt die beiden Versuche S_V8 und E_V8 zusammen. Hiebei bleibt die aufschlußreiche Tatsache unberücksichtigt, daß bei den Tieren 547, 549 und 553 der Serie S_V8 die Infektion um einen weitem Tag verschoben war (s. Tab. 2). Daß dieser Nebenumstand nicht die Regel für alle Tiere der Serie S_V8 darstellt, geht aus den Zahlen der befallenen Erythrocyten dieser drei Kücken im Vergleich zu denen der 12 übrigen aus derselben Serie hervor (s. Tab. 3).

Tab. 3 zeigt ferner noch, daß, abgesehen von den eben erwähnten drei Individuen, die Blutuntersuchungen der Serien S_V8 und E_V8 annähernd gleiche Ergebnisse zeitigen. Somit dürfen wir ohne weiteres hinsichtlich der Organuntersuchungen die Resultate der einen mit denjenigen der andern Serie ergänzen und in einer gemeinsamen Kurve vereinigen. Der Infektionsverlauf bei 30tägigen Kücken findet sich in Abb. 6 aufgezeichnet (Seite 36).

Aus der Betrachtung der Tabellen und dem Vergleich der Abb. 1 und 2 ergibt sich die Feststellung einer deutlichen Virulenz-Erhö-

TABELLE 2.

Serie	Alter in Tagen	I. T.	Tier-Nr.	Ge- schlecht	Gewicht in g	Blutinfektion paras. pro 10000 E.	erstes Auf- treten	Hirn			
								Total	1-20	20-40	40→
<i>S_{V8}</i>	14	6	546	O	61	1	6	0,5	0,5	0	0
	14	6	552	O+	65	6		9	0	0	(0,5)
	14	6	554	O+	62	0		1	0,5	0	0,5
Basel normal	15	7	547	O+	73	1620	(6)	59	32	20	7
Temp. 0 27°	15	7	549	O+	72	3320	(6)	65	36	11	18
L. F. % 28%	15	7	553	O+	65 †	3720	(6)	112	47	20	45
	17	9	542	O+	74 †	3400	7	77	33	24	20
	17	9	545	O+	74	7240	6	28	14	9	5
	17	9	551	O+	71 †	6500	7	59	26	12	21
	18	10	550	O+	64 †	8160	6	67	40	4	23
	18	10	540	O+	81 †	5480	7	81	60	16	5
	18	10	543	O+	78	5880	7	63	44	19	10
	18—19	11	548	O+	71 †	7920	7	68	53	7	8
	19	11	544	O+	93	4780	8	10	4	2	4
	19	11	541	O+	67	5520	7	131	78	21	32
<i>E_{V8}</i>	13	5	642	O+	36	0		0	0	0	0
	13	5	644	O+	40	0		0	0	0	0
	13	5	645	O+	43	0		0	0	0	0
Basel normal	14	6	648	O+	65	0		2	2	0	0
	14	6	652	O+	61	0		0	0	0	0
	14	6	653	O+	42	1	6	1	0,5	0	0,5
	15	7	641	O+	59	23	7	12,5	2,5	4	6
	15	7	646	O+	46	2	7	7,5	4,5	1	2
	15	7	655	O+	67	5	7	10	10	0	0
	16	8	643	O+	61,5	640	8	72	68	8	0
	16	8	650	O+	62	1700	7	57	55	2	0
	16	8	656	O+	58	2180	7	98	95	3	0
	17	9	647	O+	65	4480	7	72	37	14	21
	17	9	651	O+	62	2800	7	43	17	13	13
	17	9	654	O+	59	3500	7	61	40	12	9
<i>S_{V30}</i>	36	6	564	O+	97	0		0	0	0	0
	36	6	568	O+	97	0		0,5	0,5	0	0
	36	6	569	O+	98	0		0	0	0	0
Basel normal	37	7	557	O+	112	0		1,5	1,5	0	0
	37	7	560	O+	124	0		1,5	0,5	0,5	0,5
Temp. 0 30°	37	7	571	O+	100	7	7	9	4	3,5	1,5
L. F. % < 28%	39	9	556	O+	107	1100	8	8	2	5	1
	39	9	563	O+	116	3840	7	54	19	7	28
	39	9	566	O+	99	3740	7	38	21	7	10
	40	10	558	O+	129	4700	8	49	41	2	6
	40	10	561	O+	121	4420	7	57	49	3	5
	40	10	565	O+	107	3880	8	27	21	1	5
	41	11	555	O+	105	5250	8	71	40	21	10
	41	11	559	O+	106 †	7120	8	137	91	19	27
	41	11	562	O+	136	4400	8	3	3	0	0
<i>E_{V30}</i>	38	8	662	O+	138	240	7	35	30	4	1
	38	8	665	O+	74	120	7	53	47	5	1
	38	8	667	O+	88	540	7	85	78	7	0
	38	8	668	O+	65	420	7	8	8	0	0
	38	8	669	O+	105	540	6	77	75	2	0

† = gestorben

‡ = getötet

†‡ = kurz vor Absterben getötet

L. F. % = prozentuale Luftfeuchtigkeit

TABELLE 2 (Fortsetzung).

Leber				Milz				Sektionsbefund	Tod
Total	1-20	20-40	40 →	Total	1-20	20-40	40 →		
0	0	0	0	0	0	0	0	Le Mi du.; Mi Ga gr.	↓
1	1	0	0	0	deg.	0	0	Le Mi du.; Mi Ga gr.	↓
0	0	0	0	1	1	0	0	Le du.; Mi gr.	↓
5	4	1	(1)	1	1	0	0	Le Mi Ga gr.	↓
26	22	4	0	20	8	8	4	Le Ga gr.; Mi en.	↓
12	8	3	1	11	10	1	(1)	Le gr.; Mi Ga en.	↑↓
5	5	0	0	3	2	1	0	Le Mi Ga gr.	↑
2	1	0	1	6	6	0	0	Le Mi Ga en.	↓
1	1	0	0	1	1	0	0	Le Mi Ga en.	↑
0	0	0	0	0	0	0	0	Le Mi gr.; Ga en.	↑
3	2	1	0	3	3	0	0	Le Mi en.; Ga gr.	↑↓
2	1	1	0	7	7	0	0	Le Mi en.; Ga gr.	↑↓
5	5	0	0	6	6	0	0	Le Mi Ga gr.	↑
0	0	0	0	2	2	0	0	Le Mi en.	↓
4	4	0	0	12	11	1	0	Le Mi en.	↓
0	0	0	0	0	0	0	0	Ga größer	↓
0	0	0	0	1?	1?	0	0	Le + du.; Ga gr.	↓
0	0	0	0	0	0	0	0	Le Mi Ga gr.	↓
1	1	0	0	0	0	0	0	Mi gr. du.; Ga gr.	↓
0	0	0	0	0	0	0	0	Le Mi gr. du.; Ga gr.	↓
0	0	0	0	0	0	0	0	Le Mi gr. du.; Ga gr.	↓
2	0	0	2	0	0	0	0	Le Mi gr. du.; Ga gr.	↓
0	0	0	0	2	1	0	1	Le Mi gr. du.; Ga gr.	↓
4	2	0	2	2	1	1	0	Le Mi en. du.	↓
4	3	1	0	14	14	0	0	Le gr. du.; Mi en.; Ga gr.	↓
9	9	0	0	0	0	0	0	Le gr. du.; Mi en.; Ga gr.	↓
27	26	1	0	14	13	1	0	Le gr. du.; Mi en.; Ga gr.	↓
4	1	0	3	1	1	0	0	Le Mi en.; Ga gr.	↓
1	1	0	0	1	1	0	0	Le Mi en.; Ga gr.	↓
3	1	1	1	0	0	0	0	Le Mi en.; Ga gr.	↓
0	0	0	0	0	0	0	0	Le Mi du.; Ga gr.	↓
0	0	0	0	1	0	1	0	Le Mi du.; Ga gr.	↓
0	0	0	0	1	1	0	0	Le Mi du.; Ga gr.	↓
0	0	0	0	0	0	0	0	Mi du.; Ga gr.	↓
0	0	0	0	1	1	0	0	Le du.; Mi en.; Ga gr.	↓
4	1	0	3	0	0	0	0	Le du.; Mi gr.	↓
1	1	0	0	1	1	0	0	Le Ga Mi gr.	↓
0	0	0	0	5	3	2	0	Le Mi en.	↓
6	5	0	1	2	2	0	0	Le Mi en.; Ga gr.	↓
3	2	0	1	2	2	0	0	Le Mi en.; Ga gr.	↓
10	10	0	0	5	4	1	0	Le Mi en.; Ga gr.	↑↓
3	3	0	0	3	3	0	0	Le Mi en.; Ga gr.	↑↓
5	5	0	0	6	4	2	0	Le Mi en.	↑↓
5	5	0	0	—	—	—	—	Le Mi Ga gr.	↑
1	1	0	0	1	1	0	0	Le Mi en.; Ga gr.	↓
6	5	1	0	10	10	0	0	Le Mi en. du.	↓
13	11	0	2	15	13	2	0	Le Mi gr. du.	↓
11	10	1	0	4	4	0	0	Le Mi gr. du.	↓
7	7	0	0	2	2	0	0	Le Mi gr. du.	↓
6	6	0	0	3	3	0	0	Le Mi en. du.	↓

Farbphoto

Erläuterung der Abkürzungen des Sektionsbefundes:

Le = Leber

du. = dunkel angefärbt

en. = enorm, stark vergrößert

Ga = Gallenblase

gr. = deutlich vergrößert

deg. = degeneriert

Mi = Milz

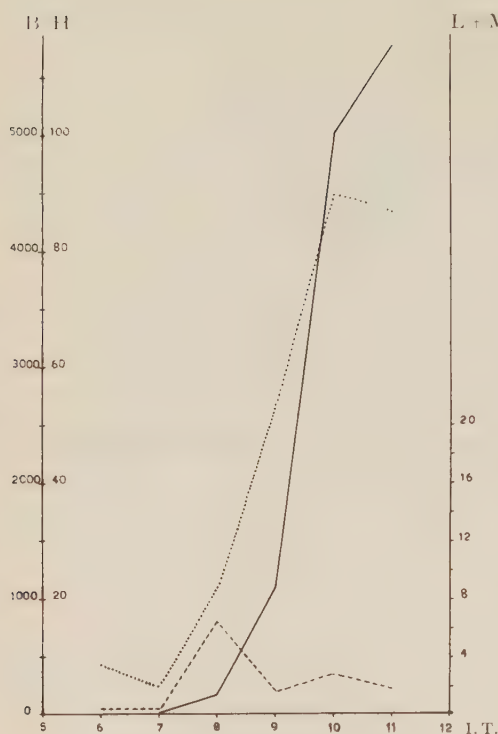


Abb. 1.

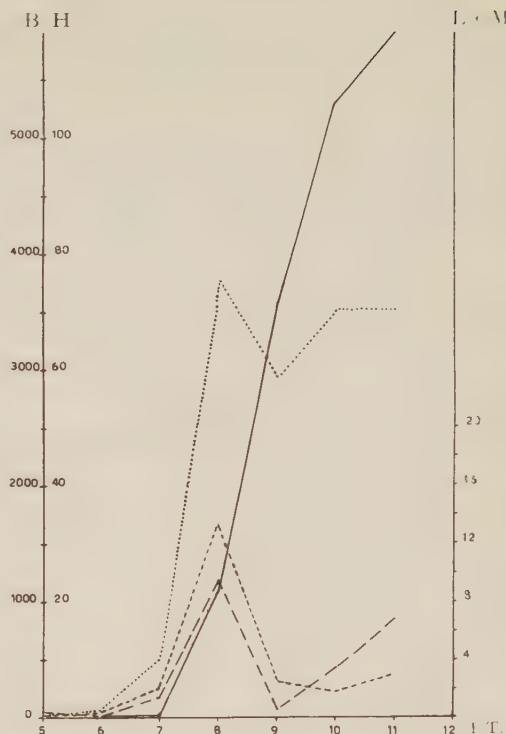


Abb. 2.

Abb. 1. Verlauf der Infektion Stägiger Küken mit *Pl. gallinaceum* nach Zahlen von HERBIG 1953.

Abb. 2. Verlauf der Infektion Stägiger Küken mit *Pl. gallinaceum* 1953/54.

— Blut; Hirn; - - - Leber; — — — Milz.

hung. Der Blutbefall 1951 setzt durchschnittlich am 8,0ten IT. 1953/54 am 6,6ten ein. Sodann verläuft der sog. «flooding effect» (Zeit des Umschlagens der Infektion von der E-Phase zur erythrocytären Phase nach HUFF und COULSTON [20]) 1953/54 rascher; das Ende des stärksten Anstieges findet man 1953/54 am 9., 1951 erst am 10. IT. Bedeutend steiler verläuft auch die Kurve der Infektion der Gehirnkapillaren. Das Maximum wird 1953/54 zwei Tage früher erreicht als 1951. Die Infektion der Le ist zeitlich nicht verschoben, zahlenmäßig aber ließen sich 1953/54 doppelt so viele Parasiten finden als 1951. Der Sterbetag liegt 1951 um den 10./11. IT, 1953/54 um den 9./10.

Bei dieser Zunahme der Virulenz im Verlaufe von 2—3 Jahren könnte — unter Berücksichtigung des Umstandes, daß die verwendeten Hühnchen derselben Zucht entnommen wurden und auch die

TABELLE 3.

Durchschnittliche Anzahl der befallenen Erythrocyten auf 10 000.

IT	S _V 8 ohne 547, 549, 553	547 549 553	E _V 8	S _V 30
5	—	—	0	—
6	+	574	+	0
7	52,6	2890	+	+
8	782	—	1110	90
9	4570	—	3590	2250
10	5280	—	—	4220
11	5890	—	—	5590
Durchschn. erster Befallstermin	6,8ter IT	(5,5ter IT)	7,0ter IT	7,6ter IT

+ = Zahlen kleiner als 10.

für die Übertragung verwendeten Aedes-Mücken derselben Population entstammten — an eine Adaptation unseres Plasmodien-Stammes an Wirt und Überträger oder an einen der beiden gedacht werden, die im Laufe der Zeit zustande gekommen wäre und sich in dieser Virulenz-Erhöhung ausdrücken würde. Andererseits darf die Möglichkeit einer über mehrere Jahre sich hinziehenden periodischen Zu- und Abnahme der Virulenz nicht außer acht gelassen werden, wie sie von Bakterienstämmen oder Viren bekannt ist. Wie dem auch sei: natürliche Haltung eines Plasmodien-Stammes durch zeitweilige cyclische Übertragung vermag Veränderungen der Virulenz nicht zu unterdrücken. Wir sind also genötigt, bei Vergleichen unserer Höhenversuche mit denjenigen von HERBIG diese Virulenz-Erhöhung zu berücksichtigen.

Parallel zur Serie S_V 8, mit derselben Sporozoiten-Aufschwemmung (vgl. Tab. 1) wurden 30 Tage alte Hühnchen infiziert (Serie S_V 30). Die Ergebnisse sind in den Tabellen 2 und 3 und in Abb. 6 zusammengestellt.

Ein Vergleich der Serien S_V 8 und S_V 30 zeigt, daß die 30tägigen Tiere gegenüber den 8tägigen in erhöhtem Maße resistent sind. Die ersten Erythrocyten im Versuch S_V 30 werden durchschnittlich einen Tag später, am 7,6ten IT, befallen (S_V 8 6,6ter); «flooding effect» und Steilheit der Befallskurve zeigen keinen wesentlichen Unterschied. hingegen dauert bei den ältern Tieren der gleichmäßige Anstieg der Anzahl Parasiten im Blut bis zum 10. IT an, wo er bei den jüngeren bereits am 9. IT schwächer wird. Die Kurven von Hi, Le und Mi weisen in beiden Serien im wesentlichen dieselbe Gestalt auf und sind auch zeitlich gegeneinander kaum verschoben; die Befallstärke ist aber bei allen diesen untersuchten Organen zugunsten

der ältern Tiere verschieden. Der Sterbetag liegt für Sv₃₀ um den 10./11. IT, bei Sv₈ um den 9./10. IT. Daraus wird ersichtlich, daß, wenn mit juvenilen Tieren gearbeitet wird, das Alter des Wirtes eine nicht unerhebliche Bedeutung für den Ablauf der Infektion hat. Bei Gegenüberstellungen mit ähnlichen Untersuchungen muß deshalb auch dieser Faktor in Betracht gezogen werden. Innerhalb unserer eigenen Untersuchungen kann er wegen der Gleichaltrigkeit der Versuchstiere vernachlässigt werden (vgl. Tab. 1, Kol. 7).

Die *Blutgasanalysen* zur Ermittlung der Sauerstoffsättigung des arteriellen Blutes in Basel wurden an 17 durchschnittlich 28 Tage alten Kücken gleicher Rasse und Herkunft wie für den Infektionsverlauf durchgeführt. Auf dem Jungfrauoch wurden die entsprechenden Werte an 13 durchschnittlich 34 Tage alten Tieren nach einer Adaptationsperiode von etwas mehr als drei Wochen ermittelt.

IV. Methoden und Technik.

A. Zur Anpassung des erythrocytären Systems juveniler Kücken an das Höhenklima.

Die *Blutproben* zur Bestimmung des FI wurden in allen Fällen der Flügelvene entnommen. Da die Gerinnungszeit des Blutes der Hühnchen sehr kurz ist, wurde darauf geachtet, nur Blutproben zu verwenden, die keinerlei Anzeichen beginnender Koagulation zeigten. Die Bestimmungen wurden soweit als möglich um dieselbe Tageszeit, morgens kurz nach der Fütterung der Kücken, durchgeführt.

Die *Erythrocyten-Zahl* wurde mit Hilfe der Thoma-Zählkammer bestimmt.

Der *Haemoglobin-Gehalt* wurde mit dem OKA-Farbstab-Haemometer mit 3-Minuten-Ablesung ermittelt und direkt in Prozenten abgelesen. Zur Verwandlung des Haemoglobins in Haematin wurde 1/10n HCl verwendet. Es wurde stets mit Tageslicht gearbeitet.

Um den *Färbe-Index* zu errechnen (Index für den durchschnittlichen Hb-Gehalt pro Erythrocyt), dividieren wir den gefundenen Hb-Gehalt in Prozenten durch die Erythrocyten-Zahl in Prozenten, wobei wir 5 Millionen Erythrocyten als 100% bezeichnen. Da beim Huhn sowohl EZ als auch Hb-Gehalt niedriger sind als beim Menschen, kommen wir unter Normalverhältnissen wie beim Menschen auf einen FI von rund 1.0.

B. Zur Ermittlung der Sauerstoff-Sättigung des arteriellen Blutes.

Die Blutentnahme geschah aus der Art. femoralis. Um dieses Gefäß freizulegen, wurden die Versuchstiere 1½—2½ Stunden vor der Operation mit Luminal, einem Phenyläthylbarbitursäure-Derivat², narkotisiert (2 mg auf 10 g Körpergewicht in 0,5 ccm aqua dest. gelöst und intramuskulär injiziert). Die Atmungsfrequenz wurde durch dieses Narcoticum nicht merklich beeinflußt. Die Operation ließ sich in aller Ruhe vollziehen. Nach der Blutentnahme wurden die Tiere mit Aether getötet.

Die Spritze wurde mit wenig Heparin und Paraffinöl versehen. Es wurde jeweils 1 ccm Blut entnommen. Die Bestimmungen konnten nur einfach aus-

² Dieses Mittel wurde uns in verdankenswerter Art von der Firma Bubeck und Dolder überlassen.

TABELLE 4.

Kontrollbestimmungen zur Ermittlung der Sauerstoff-Sättigung des Blutes.

20. 8. 1953		Schlachthofblut	Rind
Bestimmung	Apparat	Tot. O ₂ -Sättigung	rel. % O ₂ -Sättigung
1	I	214	73,8 ⁰ / ₀
2	II	206	73,1 ⁰ / ₀
3	I	205	72,7 ⁰ / ₀
4	II	205	72,7 ⁰ / ₀
Mittel		207 ± 3,5	73,1 ⁰ / ₀ ± 0,43
21. 8. 1953		Schlachthofblut	Rind
7	I	206	68,3 ⁰ / ₀
8	II	191	64,5 ⁰ / ₀
9	I	201	70,2 ⁰ / ₀
10	II	200	69,3 ⁰ / ₀
11	I	211	74,1 ⁰ / ₀
12	II	192	71,4 ⁰ / ₀
Mittel		202 ± 6,7	69,6 ⁰ / ₀ ± 2,5

geführt werden, da die für Doppelbestimmungen notwendige Menge Blutes nicht rasch genug zu erhalten war.

Zur Gasanalyse wurde der Kompensationsblutgasapparat nach HALDANE-BARCROFT verwendet ³.

Methodisch gingen wir vor, wie es von VERZÁR und VOEGTLI (27) beschrieben wurde. Zuerst wurde jeweils die «O₂-Absorption» bei dem herrschenden Barometerdruck bestimmt und anschließend mit Ferricyankalium der Sauerstoff ausgetrieben und so die «Totale O₂-Sättigung» ermittelt. Die Differenz beider Werte ergibt das Volumen O₂, das vor der Bestimmung im Blut vorhanden war.

Unabhängig davon können wir die «Totale O₂-Kapazität» aus dem Hb-Gehalt des Blutes berechnen, welche Größe sich auf den Barometerdruck von 760 mm Hg und 0° C bezieht. Zum Vergleich mit der «Totalen O₂-Kapazität» muß die «Totale O₂-Sättigung» auf dieselben Bedingungen umgerechnet werden. Ebenso müssen sämtliche übrigen Werte, die verglichen werden sollen, mit Hilfe folgender Formel auf Normalbedingungen reduziert werden:

$$O_2 \text{ xm. ü. M.} = \frac{\text{mm Hg} - \left(\frac{\text{rel. F. \%} \cdot \text{H}_2\text{O-Dampfdr.} \cdot \text{mm Hg}}{100\,000} \right)}{760} \cdot \frac{273}{273 + ^\circ\text{C}} = O_2 \text{ Om.}$$

wobei: mm Hg = herrschender Barometerdruck
rel. F. % = herrschende relative Luftfeuchtigkeit in %
H₂O-Dampfdruck = maximaler Wasserdampfdruck bei der herrschenden Temperatur in 1/1000 Atm.
° C = herrschende Temperatur

³ Den Herren Prof. VERZÁR und Dr. WIRZ sei an dieser Stelle nochmals speziell dafür gedankt, daß sie mich in der Bedienung des Apparates unterwiesen.

Die Beziehung vom «O₂ im Blut» zur «Totalen O₂-Sättigung» bezeichnen wir als «relative % O₂-Sättigung», diejenige des «O₂ im Blut» zur «Totalen O₂-Kapazität» als «% O₂-Sättigung», «Relative % O₂-Sättigung» und «O₂-Sättigung» sind auf Meeresniveau identisch, müssen aber in großen Höhen voneinander verschieden sein.

Zur Ermittlung der Meßgenauigkeit unserer beiden Apparate wurden wiederholt Bestimmungen mit Schlachthofblut durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 zusammengestellt. Wie daraus hervorgeht, zeitigen die beiden Apparate gleiche Resultate. Zugleich erhalten wir einen Hinweis darauf, mit welcher Fehlergröße zu rechnen ist.

C. Zu den Untersuchungen über den Infektionsverlauf.

Für die Infektion der Hühnchen wurde in derselben Weise vorgegangen, wie es bei HERBIG (17) beschrieben ist. Die zur Sporoziten-Aufschwemmung benötigten Mücken ließ man immer an Hühnchen saugen, die zuvor mittels Blut-inokulation infiziert worden waren. Mehrere Male hatten wir doppelt so viele Tiere zu infizieren als HERBIG, was den Infektionsvorgang um entsprechende Zeit verlängert hätte. Aus diesem Grunde verzichteten wir auf das Entfernen von Flügeln und Beinen vor dem Zermörsern der *Aedes*-Weibchen, was uns erlaubte, die Infektion in der gleichen Zeitspanne (20 Minuten) durchzuführen wie HERBIG; Flügel und Beine als grobe Chitinstücke setzen sich ohnehin beim Zentrifugieren ab; die Sporoziten wurden in allen Fällen gleich lange in der LOCKE-Lösung gehalten.

Einso wurden die Präparate nach den Angaben derselben Autorin hergestellt. Für die *Blutausstriche* wurde Blut mit Hilfe eines Schnepfers der Zehenbeere, bei Tieren, die kurze Zeit vor der Sektion verstorben waren, ungeronnenes Blut der Herzkammer entnommen. Für die ca. 30 mm² großen *Tupfpräparate der Le* verwendeten wir zwei entsprechend große Stücke aus verschiedenen Le-Lappen. Die *Mi* wurde in zwei, bei Splenomegalie in vier Teile zerschnitten und die Schnittflächen nach Entfernen des überschüssigen Blutes auf entfettete Objektträger aufgetupft. Für die Erhebungen über den Befall der *Hi-Kapillaren* stachen wir beidseitig aus dem Lobus parietalis 5 mm Rindensubstanz aus, quetschten sie zwischen je zwei Objektträgern und zogen diese auseinander, so daß wir vier dünne Ausstriche erhielten.

Sämtliche Präparate wurden nach ROMANOWSKY-GIEMSA mit Azur-Eosin-Lösung CIBA gefärbt. Von den erwähnten Organen wurden Proben in CARNOY'scher Flüssigkeit fixiert und in 80% Alkohol aufbewahrt.

Im Tal und auf dem JJ wurden die Kücken in einer Holzkiste gehalten, deren Maße 90×90×40 cm betragen und deren eine Seite aus Drahtgitter besteht. Zwei ständig brennende Kohlenfadenbirnen erhellten und erwärmten zugleich den Raum. Futter und Wasser standen den Tieren die ganze Zeit über genügend zur Verfügung.

Für die Untersuchungen über den Einfluß des verminderten Luftdrucks auf die Malaria-Infektion haben wir eine *Unterdruckkammer* konstruiert. Ihre Größe beträgt 180×52×52 cm. Sie besteht aus Stahlblech von 2 mm. Sie ist durch eine eingeschweißte Trennwand in zwei Kammern unterteilt, deren jede 90 cm lang ist. Die Zwischenwand ist mit einem eingebauten Schieber versehen, der von außen mit Hilfe eines Gestänges bedient werden kann. Die Vorderseite jeder Kammer ist mit zwei Kristallglasfenstern ausgestattet und kann zur Fütterung und Reinigung vollständig aufgeklappt werden. Vorderseiten und Schieber weisen einen Gummiprofilanschlag auf, was das luftdichte Schließen jeder einzelnen Kammer ermöglicht. Der Luft-Unterdruck wird erzeugt durch eine elektrische Hochvacuum-Pumpe, die mit dem gemeinsamen

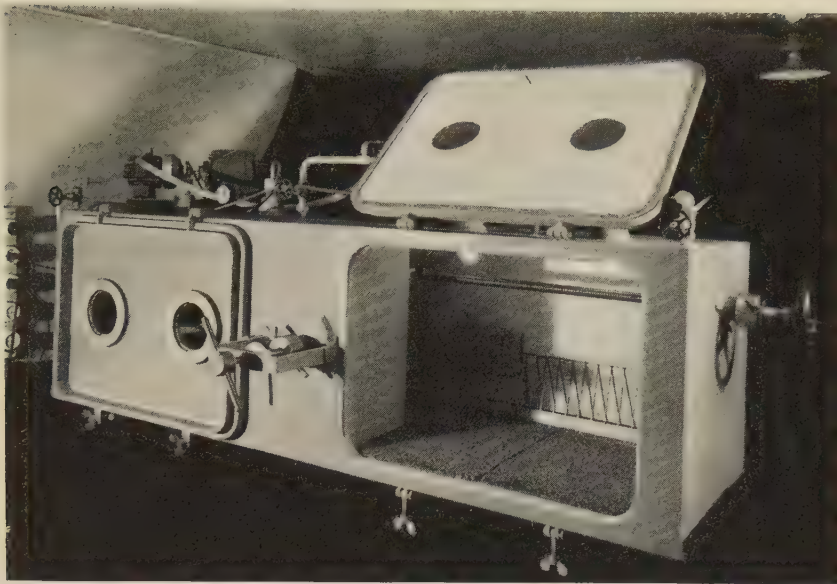


Abb. 3. Die Unterdruckkammer, wie sie bei den Luftunterdruckversuchen verwendet wurde.

Luftausfuhrrohr beider Kammern verbunden ist. Mit Hilfe zweier Nadelventile kann das Ansaugen von Luft nach Wunsch auf eine der beiden Kammern beschränkt werden. Zur Kontrolle des Luftdruckes dienen zwei Manometer, die den Druckunterschied zwischen Außen- und Innenluft anzeigen. Den bei 3457 m herrschenden Druck von 492 mm Hg erreichen wir bei einer Differenz von rund 240 mm. Die Schwankungen entsprechen ungefähr den wetterbedingten Veränderungen des Luftdruckes auf JJ.

Die Luft-Erneuerung wird mit Hilfe zweier weiterer Nadelventile reguliert. Nach v. BUDDENBROCK (4), zitiert aus BLOBELT (2), beträgt der Sauerstoffverbrauch des Haushuhns pro g Körpergewicht pro 24 Stunden 32 ccm oder umgerechnet auf 240 mm Unterdruck pro kg pro Stunde 11,1 Liter Luft. Damit ihr CO_2 -Gehalt 1% nicht übersteigt, benötigen wir das 20fache Volumen oder 222 Liter. Die ältesten und schwersten Versuchstiere, die in der UDK gehalten wurden, wiesen ein Gewicht von annähernd 200 g auf. Bei einer tatsächlichen Erneuerung von 1300 Liter in der Stunde dürfen wir 30 Tiere in der UDK belassen. Da die Zahl der Tiere meist um 15 betrug, dürfte der CO_2 -Gehalt 0,5% kaum überstiegen haben.

Zur Beleuchtung und Heizung benützen wir wie in den Holzställen je zwei Kohlenfadenbirnen, deren jede einzeln bedient werden kann. Wasser und Futter standen den Tieren dauernd hinreichend zur Verfügung.

Die Anordnung der beiden Kammern gestattet es, die Versuchstiere in einen Abteil zu halten, während im zweiten gereinigt und frisches Futter bereitgestellt wird, so daß der Aufenthalt im UD nicht unterbrochen werden muß.

Um die Kücken zum Kammerwechsel zu veranlassen ohne zu öffnen, ist jede Kammer mit einem von außen verschiebbaren «Scheuchgitter» ausgerüstet.

Die Lufttemperatur in den Holzställen wie in der UDK betrug je nach dem Alter der Kücken zwischen 23° und 32° C, die relative Luftfeuchtigkeit in der UDK um 44%, in Basel unter Normalverhältnissen um 28% und auf dem JJ um 25% im Winter, bzw. um 15% im Sommer.

D. Bei der Bestimmung der Parasitendichte.

Um die eigenen Resultate mit denjenigen von HERBIG vergleichen zu können, wurde die Parasitendichte in der von ihr angewandten Weise bestimmt.

Erythrocytäre Stadien: Pro Tier wurden je nach Befallsstärke 500—10 000 Erythrocyten ausgezählt und die Anzahl der davon befallenen ermittelt. Die Parasitendichte wird auf 10 000 Erythrocyten bezogen. Wenn der Befall unter 10 liegt, wird er mit + angegeben.

E-Stadien: Beim Auszählen der E-Stadien wurden diese in drei Kategorien unterteilt von Schizonten mit 1—20, 20—40 und über 40 Kernen. Auf eine Unterscheidung in Makro- und Mikroschizonten wird entsprechend den Untersuchungen von HUFF (19) und den Befunden von HERBIG (17) verzichtet.

Für das *Hirn* wird die Zahl der Schizonten in den Kapillar-Endothelzellen für 14 mm Kapillarenlänge⁴ angegeben (vgl. auch GEIGY und BRITSCHGI [12]). für *Leber* und *Milz* für eine Tupfenfläche von 30 mm².

Da die individuellen Unterschiede im Le-Befall groß sein können und auch stark von der Qualität des Tupfpräparates abhängen, berücksichtigen wir noch gleicherweise den Befall der Mi, der, wie sich zeigt, parallel demjenigen der Le verläuft.

V. Die Höhenanpassung des erythrocytären Systems juveniler Hühner.

Im Hinblick auf die Möglichkeit einer direkten Beeinflussung der Plasmodien durch veränderte Bedingungen im peripheren Blutkreislauf sei zunächst untersucht, ob sich die Veränderungen des erythrocytären Systems auf dem JJ und in der UDK entsprechen, und so, ob für die Infektionsversuche diesbezüglich mit gleichen Bedingungen gerechnet werden kann.

Aus Rücksicht auf das zarte Alter der Kücken schien es nicht ratsam, demselben Tier an nahe aufeinanderfolgenden Tagen Blut zu entnehmen. Die vorliegenden Kurven beruhen deshalb auf Durchschnittswerten. Die Anzahl der jeweils verwendeten Tiere ist aus Tab. 5 ersichtlich. Dabei bleiben die individuellen Unterschiede unberücksichtigt. Doch geht aus dem Vergleich zu entsprechenden Untersuchungen am Menschen hervor (siehe A. T. 13, p. 67), daß die Durchschnittswerte die Einzelwerte mit genügender Genauigkeit wiedergeben.

Da die Dauer unseres persönlichen Aufenthalts auf JJ beschränkt war, erwies es sich als notwendig, die Anpassung des erythrocytären Systems der Kücken auf JJ gleichzeitig an zwei verschiedenen

⁴ Da HERBIG statt 20 mm irrtümlicherweise 14 mm Kapillarenlänge ausgezählt hatte, wurde zu Vergleichszwecken letztere Zahl beibehalten.

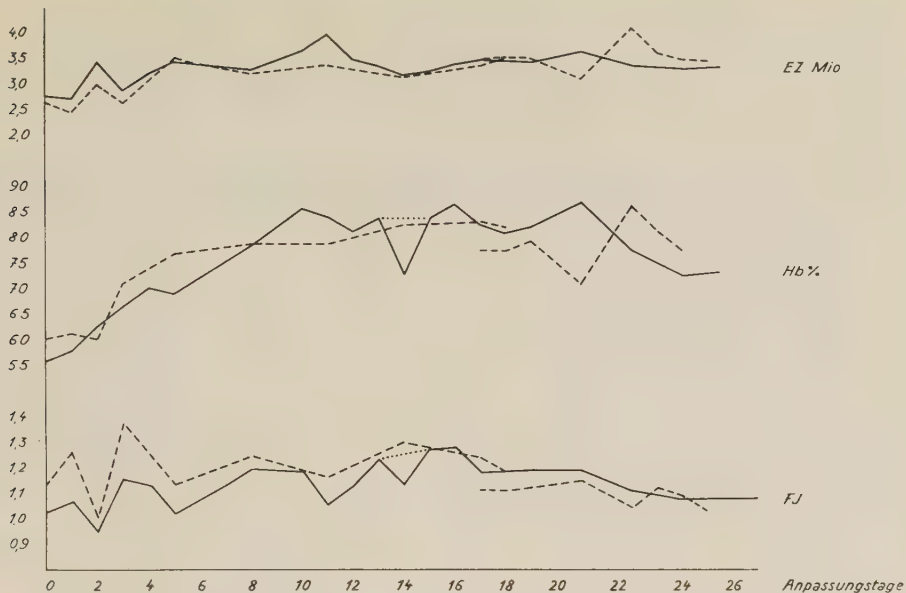


Abb. 4. Die Veränderungen von EZ, Hb und FJ des juvenilen Huhns bei der Anpassung an den Luftdruck von 490 mm Hg auf JJ und in der UDK.
(— UDK; - - - JJ.)

Gruppen von Tieren zu untersuchen: Für die ersten 17 Anpassungstage dienten uns die Tiere der Serie S_{JB}, die gleichzeitig mit uns auf JJ gelangten; für den 17. bis 26. Anpassungstag wurden die Tiere der Serie S_{JJ}, bzw. diejenigen für die Blut-Sauerstoff-Bestimmungen verwendet, die bereits vor unserer Ankunft 16 Tage auf JJ verbracht hatten. Wenn auch die Mittelwerte des Hb-Gehaltes der beiden Gruppen nicht genau übereinstimmen (s. Abb. 4), so überlagern sich doch dessen Bereiche so weitgehend (s. Tab. 5), daß es berechtigt erscheint, beide Teilkurven ohne weiteres zusammenzufügen.

Vergleich JJ — UDK.

EZ: Die Erythrocyten-Kurven für JJ und UDK zeigen einen weitgehend übereinstimmenden Verlauf. Interessant ist der Abfall der Kurve am 1. Aufenthaltstag, gefolgt von einem sehr starken Anstieg am 2. Tag. Die kontinuierliche Vermehrungsperiode der Erythrocyten beginnt aber in beiden Fällen erst mit dem 4. Tag. Die Anpassung in bezug auf EZ kann am 11. Tag als vollzogen betrachtet werden, wobei die UDK-Tiere einen durchschnittlich höheren Wert erreichen als die Gebirgstiere. Das folgende Absinken und Wiederansteigen zum 19. Tag fällt bei beiden Kurven beinahe zusammen. Im Gegensatz zu den UDK-Tieren, die am 21. Tag ein

TABELLE 5.

Die Anpassung des erythrocytären Systems juveniler Kücken an den Luftdruck von 490 mm Hg auf JJ und in der UDK.

Tage auf JJ resp. in UDK	Jungfraujoch						UDK		
	SJB			SJJ			SUDK 3		
	Anzahl	Erythrocyten	Hämogl.	Anzahl	Erythrocyten	Hämogl.	Anzahl	Erythrocyten	Hämogl.
1	3	2,35—2,51	59—62				4	2,49—2,93	50—62
	* 2	2,43—2,55	50—60						
2	3	2,87—3,09	57—63				4	2,94—4,47	57—70
	* 2	3,35—3,43	59—60						
3	3	2,33—2,89	68—75				4	2,67—3,05	62—80
4							4	2,63—4,10	68—72
5	3	3,27—3,86	72—82				4	3,10—3,87	65—71
7							4	2,76—3,89	58—89
8	3	3,09—3,38	72—83				4	3,10—3,58	72—83
10							4	3,21—4,20	77—94
11	3	3,02—4,02	66—91				4	3,74—4,37	79—88
	* 8	3,05—3,84	75—88						
12							4	3,16—3,78	68—88
	* 7	3,15—3,86	78—88						
13							4	3,06—3,88	76—100
14	3	3,06—3,40	81—85				4	2,94—3,44	69—78
15							3	2,91—3,55	74—93
16							3	2,90—4,16	82—93
17	9	3,02—3,79	72—92	10	2,96—4,37	68—89	10	3,20—3,87	70—91
18				13	2,60—4,49	62—94	11	2,97—4,94	72—97
				* 6	3,13—3,65	69—87			
19				8	3,08—4,00	74—84	6	2,90—3,98	72—95
				* 7	3,44—4,23	76—85			
21				2	3,03—3,29	70—75	5	3,50—3,83	83—96
23				3	3,83—4,65	83—89	5	2,84—3,91	74—86
24				4	3,04—4,52	78—88			
25				5	3,29—4,16	72—82	5	2,84—3,86	60—87
26				2	3,64—3,88	71—73			
28							5	2,90—4,25	66—82
Tage nach Rückkehr nach Basel									
3	3	3,03—5,42	70—86						
4	3	3,30—4,01	75—90						
6	5	2,68—3,33	62—74						
7	4	2,81—3,50	54—79						
Total der benutzten Tiere	15			31			14		

* Stichproben Januar 1954.

zweites Maximum aufweisen, mit nachfolgendem Abfall bis zum 25./26. Tag, zeigen die JJ-Kücken am 21. Tag ein ausgesprochenes Tief, allerdings gefolgt vom Maximum am 23. Tag und Abfallen zum 26. Tag.

Hb: Die Übereinstimmung der beiden Kurven scheint etwas weniger überzeugend als im Falle der Erythrocyten-Vermehrung. Doch ist auch ihnen eine weitgehende Ähnlichkeit nicht abzusprechen. Im Gegensatz zu den JJ-Tieren, deren Hb am 2. Tag wieder den Ausgangswert erreicht hat, zeigen die UDK-Tiere von Anfang an deutliche Erhöhung, die mit Ausnahme des fünften Tages kontinuierlich bis zum 10. anhält. Die Hb-Kurve der JJ-Tiere verläuft am 3. Tag sehr steil, wird aber bald flacher und erreicht um den 14.—17. Tag — übereinstimmend mit den UDK-Tieren — einen ersten Höchstwert. Diese weisen aber zuvor, am 14. Tag, einen markanten Hb-Sturz auf, was jedoch darauf zurückzuführen sein dürfte, daß bei der Ermittlung des entsprechenden Durchschnittswertes zwei Tiere von vier berücksichtigt wurden, die tags darauf starben. Aus diesem Grunde glauben wir die Kurve im Sinne der Darstellung ausgleichen zu dürfen (punktierte Linie). Das Hb-Maximum wird anfangs 4. Woche erreicht; von den JJ-Tieren mit derselben Verspätung, wie sie bei der EZ zu beobachten ist.

FI: Entsprechend den Erythrocyten- und Hb-Kurven verlaufen auch die FI-Kurven weitgehend gleich. Die Senkung des FI der UDK-Tiere am 14. Tag darf aus dem oben Besprochenen außer acht gelassen werden. Wir finden, daß — abgesehen von den starken initialen Schwankungen — der Hb-Gehalt der einzelnen Erythrocyten um den 15. Tag sein Maximum erreicht, später aber langsam wieder gegen den Normalwert im Tal absinkt.

Der Schluß liegt auf der Hand, daß die Anpassung des erythrocytären Systems auf 3500 m ü. M. und im entsprechenden künstlichen UD gleich verläuft.

Diskussion. Mit unsern Ergebnissen über die Anpassung des Blutsystems des juvenilen Huhnes an das Höhenklima können wir die entsprechenden Angaben von SANDREUTER (24) bestätigen. Wir müssen dazu aber bemerken, daß wir durchschnittlich weniger hohe Werte erreichen, als sie von derselben Autorin (HERBIG [17]) angegeben werden. In Tab. 6 sind vergleichsweise die niedrigsten und die höchsten Einzelwerte verzeichnet, die vom 11. Anpassungstag an gefunden werden.

Eigene Kontrollen im Tal ergaben gleiche Resultate, wie sie in der vorliegenden Tabelle, Kol. links nach HERBIG zu finden sind, was die Möglichkeit ausschließt, daß die angewandten Methoden individuell allzu verschiedenartig gehandhabt worden wären.

TABELLE 6.

Höchste und niedrigste Einzelwerte bei der Anpassung des erythrocytären Systems an den Luftdruck von 490 mm Hg.

	Talwert nach HERBIG	Angepaßter Wert nach HERBIG (JJ)	Angepaßter Wert (JJ)	Angepaßter Wert (UDK)
EZ	2,5—3,80	3,075—4,4	3,01—4,49	2,90—4,37
Hb	50—76	70—97	69—92	69—100
FI	0,82—1,23	1,3—1,85	0,90—1,37	1,05—1,41

Die schwächere Erhöhung des FI läuft bei unseren JJ-Tieren parallel mit einer etwas unregelmäßigeren und geringeren Gewichtszunahme als bei den Taltieren (vgl. Tab. 11). Daß aber bei der Anpassung des Einzeltieres das Gewicht nicht eine ausschlaggebende Rolle spielt, geht ohne weiteres aus dem Vergleich einzelner Individuen hervor (Tab. 7).

TABELLE 7.

Gewicht und Anpassung während des Aufenthaltes im UD.

Tier Nr.	Alter Tage	Anp.- Tage	Gewicht g	EZ	Hb %	FI
452	19	11	73,5	3,02	80	1,32
456	19	11	71	3,16	66	1,04
457	22	14	73	3,40	81	1,19
462	22	14	73,5	3,06	82	1,34
430	28	18	80	3,81	79	1,04
432	28	18	53	3,03	80	1,32
439	27	17	71,5	3,40	80	1,18
440	28	18	43,5	3,45	81	1,17

Da SANDREUTER erst am 3. Aufenthaltstag auf JJ mit den Messungen begann, blieben da die initialen Veränderungen des erythrocytären Systems unbeachtet. Daß die EZ am 1. Tag sinkt, gleichzeitig aber der Hb-Gehalt steigt, wurde für den Menschen von VERZÁR und VÖGTLI (26) bereits nachgewiesen. Die Erklärung dafür ist die, daß zwei verschiedene Vorgänge sich überlagern:

- ein Abbau der für die Höhenluft ungeeigneten Erythrocyten mit wenig Hb, was indirekt zum Anreiz zur Neubildung von Hb-reicheren Erythrocyten wird;
- ein Aufbau und Ausschütten Hb-reicherer Erythrocyten.

Dem Verlaufe unserer beiden Kurven nach ist zu schließen, daß wir es beim Huhn mit ähnlichen Vorgängen des Abbaus Hb-armen

und Wiederaufbaus Hb-reicherer Erythrocyten zu tun haben. Der starke Anstieg der EZ am 2. Tag mit gleichzeitiger Abnahme des Hb-Gehaltes im Falle der JJ-Tiere legt die Vermutung nahe, daß es sich dabei um die Ausschüttung von Blutdepots handelt, wie es ebenfalls von VERZÁR und VÖGTLI angenommen wird. Daß bei den UDK-Tieren keine Abnahme des Hb am 2. Tag zu bemerken ist, deutet darauf hin, daß die Produktion neuer Hb-reicherer Erythrocyten früher und intensiver einsetzte als bei den JJ-Tieren. Doch zeigt der Abfall des FI, daß auch hier Blutkörperchen mit relativ weniger Hb ausgeschüttet werden.

Übereinstimmend mit HERBIG finden wir, daß die Anpassung des erythrocytären Systems junger Kücken um den 14. Tag vollzogen ist, und mit SANDREUTER ein nachfolgendes schwaches Absinken der Werte und Wiederansteigen von EZ und Hb zum Maximum in der 4. Woche. Der Unterschied bei EZ und Hb zwischen JJ- und UDK-Tieren am 21. Tag läßt sich kaum anders als mit den angewandten Untersuchungsmethoden erklären.

Für das allmähliche Absinken der EZ, das stärkere Abfallen des Hb-Gehaltes und die Abnahme des FI gegen den Talwert in der vierten Anpassungswoche könnten verschiedene Umstände verantwortlich sein. Durch mündliche Mitteilung von EDW. FLÜCKIGER (Physiol. Inst. Basel) ist uns bekannt, daß bei Ratten, die in Luft-UD gehalten werden, der 6500 oder mehr Metern über Meer entspricht, EZ und Hb nach einer normal verlaufenden Adaptationsperiode absinken, was zum Tode des Versuchstieres führt. Es scheint, als ob von einer gewissen «kritischen Höhe» an das Vermögen, in vermehrtem Maße Erythrocyten und Hb zu bilden, verloren ginge. Ein eigener Versuch, bei den Kücken in der UDK höhere FI-Werte zu erreichen, indem sie in 4000—4500 m ü. M. entsprechendem UD gehalten wurden, scheiterte daran, daß acht Versuchstiere (57%) zwischen dem 10. und 26. Anpassungstage starben. Von den Überlebenden zeigten nur drei Tiere höheren FI (1,48/1,44/1,28) und höheren Hb-Gehalt (90/95/102), als wir sie beim 3500 m ü. M. entsprechenden UD finden. Außerdem zeigte sich, daß auf JJ wie in der UDK (3500 m) immer mit dem Tod einzelner Tiere in der 2. bis 4. Aufenthaltswoche zu rechnen ist. Beides könnte so gedeutet werden, daß wir uns auf 3500 m für junge Kücken bereits nahe der «kritischen Höhe» befinden; daß also das Absinken der Durchschnittswerte von EZ, Hb und FI auf das Unvermögen, weiterhin Blutkörperchen und Hb in erhöhtem Maße zu bilden, zurückzuführen wäre. In diesem Zusammenhang wurde der Versuch unternommen, achttägige Kücken in der UDK an den einer Höhe von 2200 m ü. M. entsprechenden Luftdruck zu adaptieren. Da es uns nur um das Absinken der Werte in der vierten

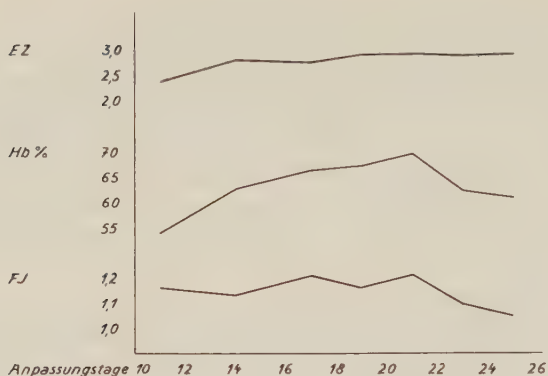


Abb. 5. Die Veränderungen von EZ, Hb und FI des juvenilen Huhns bei der Anpassung an den Luftdruck von 582 mm Hg in der UDK.

TABELLE 8.

Die Anpassung des erythrocytären Systems juveniler Kücken an den Luftdruck von 582 mm Hg in der UDK (Durchschnittswerte).

Tage in UDK	Anzahl untersuchter Tiere	EZ Mio	Hb %	FI
11	3	2,36	54,1	1,16
14	3	2,78	62,7	1,13
17	3	2,74	66,0	1,21
19	3	2,89	67,0	1,16
21	3	2,87	69,0	1,21
23	3	2,84	62,0	1,10
25	4	2,87	60,5	1,05

Anpassungswoche ging, wurde mit den Messungen erst am 11. Tag des Aufenthaltes in der UDK begonnen. Die Resultate sind in Tab. 8 und Abb. 5 dargestellt.

Wiewohl EZ und Hb-Gehalt auffallend niedrig sind und die EZ nur unwesentliche Veränderungen erfährt, so zeigt doch der Verlauf der Hb-Kurve einen sehr klaren Anstieg bis zum 21. Tag mit einem eindeutigen Rückgang zum 23. und 25. Tag. EZ und Hb verhalten sich zueinander so, daß die Kurve des FI vom 17. Tag an mit den entsprechenden Kurven von JJ und UDK (3500 m) zur Deckung zu bringen ist.

Daß dieses Ergebnis nicht bloß von den Durchschnittswerten vorgetäuscht wird, beweist die Betrachtung der realen Einzelwerte. Anschließend sind einige besonders deutliche Beispiele aufeinanderfolgender FI-Werte einzelner Tiere gegeben, die mehrmals zu Messungen benützt wurden:

Tier-Nr.	Anpassungstag						
	11	14	17	19	21	23	25
701	1,10				1,26		
703	1,06			1,19			1,04
707		1,06			1,15		
709		1,12				1,09	
711			1,09			0,96	
712			1,31	1,22			1,15

Es ergibt sich im einzelnen dasselbe Bild der Steigerung und des nachfolgenden Absinkens des FI wie bei den Durchschnittswerten.

Kein Tier starb im Verlaufe des Versuches. Wenn wir uns bei 3500 m für junge Kücken vielleicht nahe der «kritischen Höhe» befinden, so scheint der zuletzt besprochene Versuch mit genügender Deutlichkeit zu zeigen, daß nicht die allfällige Nachbarschaft der «kritischen Höhe» den Rückgang der Produktion von Erythrocyten und Hb zu verursachen braucht.

Vielmehr dürfte der Umstand zu berücksichtigen sein, daß der gesamte Anpassungsprozeß überlagert ist von den wachstumsbedingten Schwankungen im Blutsystem juveniler Kücken. Nach SANDREUTER (25) sinkt die EZ vom 20. bis gegen den 50. Alterstag konstant ab, der Hb-Gehalt vom 20. gegen den 30. Zudem ist bekannt, daß adulte Hühner bei der Anpassung an das Höhenklima eine geringere Steigerung von EZ und Hb aufweisen als juvenile (vgl. SANDREUTER [24]). Beides zeigt, daß wir in unseren Versuchen mit zunehmendem Alter der Kücken abnehmende Erythrocyten- und Hb-Werte zu erwarten haben, wie es nach Erreichen des Maximums in der vierten Woche tatsächlich in allen Fällen auftritt.

VI. Die Sauerstoff-Sättigung des arteriellen Blutes juveniler Hühner in Basel (280 m) und auf dem Jungfrauoch (3457 m).

Indem wir ausgingen von der Hypothese, die höhenklimatisch bedingten Veränderungen des Blutsystems könnten direkt auf das *Plasmodium* wirken, fragten wir uns, ob die Sauerstoff-Sättigung des Hb in der Höhe geringer sei als im Tal und ob dadurch eine Beeinflussung des Parasiten zustande käme.

VERZÁR und VOGTLI (27) zeigten, daß eine Verminderung der Sauerstoff-Sättigung beim Menschen bis 1880 m nicht zu bemerken ist. Sie schließen daraus, daß für die Heilwirkung mittlerer Höhenlagen nicht der verminderte Partialdruck des Sauerstoffs als ausschlaggebender Faktor in Frage komme. Bei einer Höhe von 3450 m finden sie ein Absinken der «O₂-Sättigung» gegenüber der «O₂-Kapazität». Dazu muß bemerkt werden, daß im Gegensatz zu den genannten Autoren, die ihre Messungen an Menschen ausführten, die soeben in der Höhe eingetroffen waren, im Hinblick auf unsere Malaria-Infektionsver-

suche unsere eigenen Bestimmungen auf JJ an durchschnittlich 24 Tage angepaßten Tieren durchgeführt wurden.

Die Resultate sind in den Tabellen 9 und 10 zusammengestellt.

In Basel auf 280 m und bei einem mittleren Barometerdruck von 738 mm Hg finden wir bei 17 Tieren, daß die «O₂-Sättigung» und «O₂-Kapazität» einander praktisch gleich sind. Die Differenz ist insignifikant. Bei der ‰ O₂-Sättigung» fallen uns besonders die enormen individuellen Unterschiede wie auch die an sich teilweise sehr niederen Werte auf.

Auf dem JJ (3457 m und mittlerer Barometerdruck von 503 mm Hg) zeigt sich bei 13 Tieren, daß «Totale O₂-Sättigung» und «Totale O₂-Kapazität» einander immer noch gleich sind. Die größern individuellen Unterschiede in der «Totalen O₂-Sättigung» lassen sich zurückführen auf die höheren und verschiedeneren Hb-Werte der Versuchstiere. «Relative ‰ O₂-Sättigung» und «‰ O₂-Sättigung» sind miteinander identisch, sie betragen im Mittel 78,9‰. Die individuellen Unterschiede, wie sie in diesen beiden Größen zum Ausdruck kommen, sind geringer als in Basel.

Diskussion. Wir stellen fest, daß weder im Tal noch auf 3457 m ein Unterschied besteht zwischen experimentell bestimmter O₂-Sättigung und der berechneten theoretischen O₂-Kapazität. Wir können demnach vom Standpunkt des Blutes aus nicht von einem Sauerstoff-Mangel sprechen.

Auffallend ist der Unterschied zwischen dem Mittel der ‰ O₂-Sättigung» in Basel (54,3‰) und auf dem JJ (78,9‰). Prüfen wir hingegen den Unterschied zwischen diesen zwei Durchschnitten mit Hilfe der t-Verteilung (LINDER [21]) bei einer Streuung von s = 55,5 nach der Formel

$$t = \frac{\bar{x}' - \bar{x}''}{s} \sqrt{\frac{N_1 - N_2}{N_1 + N_2}},$$

wo $\bar{x}'$ = durchschnittliche ‰ O₂-Sättigung» auf JJ,
 $\bar{x}''$ = durchschnittliche ‰ O₂-Sättigung» in Basel,
 N_1 = Anzahl der Bestimmungen auf JJ (13),
 N_2 = Anzahl der Bestimmungen in Basel (17),

erhalten wir für t den Wert von 1,2. Bei einer Zahl von 28 Freiheitsgraden ($N_1 + N_2 - 2$) finden wir

$$\text{zu } P = 0,05 : t = 2,048.$$

Das berechnete $t = 1,2$ liegt somit innerhalb der Sicherheitsgrenzen. Die vorhandene Streuung ist demnach bei der geringen Anzahl von Analysen zu groß, als daß die gefundene Differenz als gesichert anzusehen wäre. Demzufolge können wir höchstens sagen, daß die prozentuale Sauerstoff-Sättigung auf 3457 m scheinbar nicht geringer ist als die prozentuale Sauerstoff-Sättigung auf 280 m.

Dieses Resultat steht im Gegensatz zu den Befunden von VERZÁR und VÖGTLI (27) am Menschen, was nicht zu erwarten war, vergleicht man dessen Dissoziationskurve mit derjenigen des Hühnerblutes von CHRISTENSEN und DILL (5) und MORGAN und CHICHESTER (22), die in ihrem rechten Teil flacher verläuft als die menschliche. Einerseits läßt sich dagegen einwenden, daß wir es mit drei Wochen angepaßten Tieren zu tun hatten. Den Einfluß der Anpassung auf die Affinität des Blutes zum Sauerstoff kennen wir nicht. Andererseits waren die Tiere juvenil, was, wie HALL (15) nachwies, die Affinität des Blutes zum Sauerstoff erheblich steigert.

Daß wir mit haemolysiertem Blut arbeiteten, vermag die an sich sehr niedere Sauerstoff-Sättigung von 54‰, resp. 78‰ kaum zu erklären (vgl. hierzu

CHRISTENSEN und DILL [5]). Noch unverständlicher aber scheint die — statistisch zwar nicht zu sichernde — Tatsache, daß die prozentuale Sättigung in Basel, bei höherem Partialdruck des Sauerstoffs, geringer sein soll als auf dem JJ. Es könnte dies darauf hinweisen, daß der Atemmechanismus des Vogels ein anderer ist als derjenige des Menschen. Wir möchten es unterlassen, in diesem Zusammenhang voreilige Erklärungsversuche zu unternehmen, verweisen aber auf die im Physiologischen Institut Basel im Gang befindlichen Arbeiten. Unsere oben gegebenen Daten sollen lediglich die komplexen Verhältnisse beim angetasteten Problem beleuchten.

Einzig hinsichtlich unserer Infektionsversuche scheint folgender *Schluß* zu gelten: Unter der Voraussetzung, daß der befallene Wirtsorganismus gleich reagiert wie der gesunde, liegen für den Malaria-Parasiten im Tal und in der Höhe in bezug auf Sauerstoff-Gehalt des Hb analoge Verhältnisse vor. Wenn also eine Beeinflussung des Plasmodium durch das Höhenklima vorliegt, so beruht diese nicht auf dem geringeren Sauerstoff-Partialdruck der Höhenluft.

VII. Resultate der Untersuchungen über den Infektionsverlauf.

Die Resultate der Untersuchungen über den Infektionsverlauf in Basel, in der UDK und auf dem JJ sind in Tab. 11 zusammengestellt. Über die Zunahme des Blutbefalls im Verlaufe der Infektion orientiert Tab. 12. Die eigentliche Besprechung der Ergebnisse möchten wir weiter unten anhand der übersichtlicheren Kurvenbilder durchführen.

Zunächst ist noch die Frage zu prüfen, wieweit die Zahlen der einzelnen Serien mit denen ihrer Ergänzungsserien (vgl. S. 35) übereinstimmen, und unter welchen Vorbehalten sie mit diesen in derselben Kurve vereinigt werden dürfen. Hierzu benützen wir vor allem die Angaben aus Tab. 12, da es wohl möglich ist, vom selben Tier täglich Blutproben zu entnehmen, Organsektionen dagegen nur einmal stattfinden können. Übereinstimmende Zahlen befallener Erythrocyten geben einen brauchbaren Hinweis in der Frage, ob die Infektion verschiedener Tiere allgemein auf ähnlicher Entwicklungsstufe steht; es kann allerdings immer wieder beobachtet werden, daß Einzeltiere, deren innere Organe normal befallen sind, ausgesprochen hohe oder seltener besonders niedrige derartige Werte aufweisen. In Tab. 12 sind in Serien, an denen solche «Ausnahme-Tiere» teilhatten, diejenigen Durchschnittswerte eingeklammert (runde Klammer), in denen die Zahlen dieses Einzeltieres berücksichtigt sind, nicht eingeklammert die Zahl, die ohne deren Einbeziehung errechnet wurde. Die Vernachlässigung dieser «Ausnahme-Tiere» ist insofern gerechtfertigt, als die betreffenden Tiere in allen Fällen vor Versuchsabschluß seziert wurden, womit die Berücksichtigung ihrer Blutbefallszahlen die Durchschnittswerte ungleichmäßig belasten würde, was graphisch dargestellt als Zacke zum Ausdruck käme. In erster Linie interessieren uns aber Normalkurven.

TABELLE 9.

Arteriellcs Blut in Basel 280 m ü. M. (Barometerdruck 738 mm Hg).

Tier Nr.	Alter Tage	Anpassung Tage	Gewicht g	Tot. O ₂ -Sättigung cmm	Tot. O ₂ -Kapazität cmm	rel. O ₂ -Sättigung %	O ₂ -Sättigung %	Hb g %	E-Z Mill.
471	35		101	125	139	62,5	56	10,4	2,71
472	29		118,5	124	114	66,5	73	8,5	2,62
475	35		105	66	124	68,5	36	9,3	3,02
477	23		94	136	154	72,5	65	11,5	3,08
479	25		133,5	99	124	47,5	38	9,3	2,33
481	29		108	92	118	36	29	8,8	2,68
482	30		97,5	122	128	69	66	9,6	2,73
484	30		148,5	195	152	76,5	98	11,3	3,30
485	33		106	117	141	70	58	10,5	2,68
487	30		95	114	116	49	48	8,65	3,33
488	26		82,5	118	111	52	55	8,3	2,54
489	22		77	99	107	65	61	8,0	2,07
490	25		120,5	123	132	66,5	62	9,9	3,11
492	29		120	114	128	31	28	9,6	2,61
493	26		116	97	128	66,5	51	9,6	2,61
494	26		113	85	135	50	31	10,1	2,80
495	35		96	127	122	64,5	67	9,1	2,72
Mittel	28 ± 3,46		108 ± 14,0	114,9 ± 18,6	127,7 ± 10,5	59,6 ± 11,2	54,3 ± 16,6	9,56	2,76

TABELLE 10.

Arteriellcs Blut auf Jungfrauioch, 3457 m ü. M. (Barometerdruck 503 mm Hg).

Tier Nr.	Alter Tage	Anpassung Tage	Gewicht g	Tot. O ₂ -Sättigung cmm	Tot. O ₂ -Kapazität cmm	rel. O ₂ -Sättigung %	O ₂ -Sättigung %	Hb g %	E-Z Mill.
410	34	24	86,5	148	167	69	62	12,5	3,12
416	33	23	80,5	206	190	87,5	96	14,2	4,08
418	36	26	77	141	139	92	94	10,4	3,09
425	34	24	106	150	169	77	69	12,6	3,04
426	35	25	82,5	179	154	71	87	11,5	3,34
429	35	25	73,5	145	173	88	77	12,9	3,29
433	33	23	88,5	173	178	71	69	13,3	3,83
434	36	26	57	163	154	73	77	11,5	3,19
439	35	25	80,5	145	168	82,5	71	12,3	4,16
442	35	25	95	165	162	71	73	12,1	3,68
443	31	21	64,5	143	150	81,5	82	11,2	3,03
446	35	25	70,5	193	175	71,5	79	13,1	3,40
449	33	23	49,5	185	189	89,5	88	14,1	4,65
Mittel	34 ± 1,2	24,2	70,5 ± 13,4	163,8 ± 22,3	166,8 ± 12,8	78,9 ± 7,72	78,9 ± 8,57	12,4	3,53

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Serie	Alter in Tagen	I. T.	Tier-Nr.	Ge- schlecht	Gewicht in g	Anp.- Tage	E-Z	Hb % am Infektionstag	FI	Blutinfektio paras. pro 10000 E
DK 1	37	6	317		131,5	29				0
	37	6	319		239	29				0
4 cm UD	39	8	316		149	31				380
gepaßt	39	8	321		217	31				90
(kontinuierlich)	39	8	328	♂	154	31				60
mp. ø 260	41	10	322	+	220	33				7180
F. % 44%	41	10	324	+	205	33				8640
	41	10	314	+	211	33				6040
	42	11	323	+	193 †	34				—
	42	11	327	+	146	34				5880
Tiere	43	12	320	+	162	35				5800
DK 3	32	5	514	♂	55 †	24	3,30	76	1,15	0
	32	5	527	+	58	24	3,05	75	1,23	0
4 cm UD	32	5	528	+	74	24	3,28	79	1,20	0
gepaßt	33	6	503	+	76	25	3,58	72	1,00	0
	33	6	508	+	70	25	4,94	94	0,95	0
	33	6	530	+	61	25	3,36	84	1,25	0
mp. ø 300	34	7	497	+	84	26	3,25	73	1,12	2
F. % 44%	34	7	517	+	81	26	3,98	87	1,09	0
	34	7	533	+	115	26	3,57	82	1,15	5
	35	8	510		96 †	27	3,71	95	1,28	1380
	36	9	502	+	82	28	3,61	97	1,34	2080
	36	9	529	+	93	28	3,29	85	1,29	1100
	37	10	507	+	126	29	3,73	85	1,14	3720
Tiere	37	10	521	+	101	29	2,90	72	1,24	5280
I	37	7	413		68,5	27	3,12	79	1,27	0
	37	7	414		56	27	4,0	80	1,0	0
angefraucht	37	7	415		52,5	27	4,18	69	0,83	0
gepaßt	37	7	444		71,5	27	3,50	81	1,16	0
	39	9	412	+	82,5	29	3,52	69	0,98	3620
mp. ø 300	39	9	423	+	65	29	4,35	92	1,06	3260
F. % —15%	39	9	432	+	60	29	3,03	80	1,32	440
	39	9	436	+	96	29	3,93	94	1,19	2160
	40	10	417	+	—	30	3,67	88	1,20	6960
	40	10	430	+	86	30	3,81	79	1,04	5000
	40	10	431	+	59,5 †	30	3,57	72	1,01	4180
	40	10	441	+	—	30	3,49	74	1,06	6000
	40	10	428	+	75,5 †	30	3,08	80	1,30	5200
	41	11	422	+	87	31	3,47	79	1,19	6300
	41	11	435	+	74,5 †	31	4,37	80	0,92	4200
Tiere	41	11	438	♂	94	31	3,01	81	1,34	6600
J	34	6	603		45	23+3	3,53	87	1,23	6
	34	6	610		67	23+3	3,89	80	1,03	0
angefraucht	34	6	613		65	23+3	3,44	76	1,11	0
gepaßt	34,5	6,5	604		66	23,5+3	3,13	73	1,17	0
	35	7	614		83	24+3	3,80	79	1,04	280
II 54	35	7	616		72	24+3	3,99	79	0,99	240
	36	8	607	+	73	25+3	3,63	81	1,11	400
	36	8	609	+	73,5	25+3	4,23	79	0,94	200
	36	8	612	+	87	25+3	3,94	85	1,08	480
	37	9	601	+	56	26+3	3,46	69	1,00	4880
	37	9	608	+	83,5	26+3	3,65	81	1,11	4300
Tiere	37	9	617	+	85,5	26+3	3,87	84	1,09	6380

Bemerkungen siehe nächste Seite.

13 Hirn			14 Leber				15 Milz				16 Sektionsbefund		17
1-20	20-40	40➔	Total	1-20	20-40	40➔	Total	1-20	20-40	40➔			Tot
1	0	0	2	2	0	0							↓
4	0	0	4	0	4	0							↓
38	7	2	40	32	6	2							↓
11	0	1	8	8	0	0							↓
13	2	4	12	10	1	1							↓
4	2	0	0	0	0	0							↓
20	11	3	1	0	1	0							↓
24	15	7	1	1	0	0					Mi en.		↓
77	51	55	27	20	5	2							†
31	24	27	6	4	2	0							†↓
169	33	20	7	5	1	1							†↓
0	0	0	0	0	0	0	?	(5)	0	0	Le Mi gr (?); Ga gr.		†↓
0	0	0	0	0	0	0	1	(5)	0	0	Le Mi Ga gr.		†↓
0	0	0	—	—	—	—	—	—	—	—	Le du.; Mi Ga gr.		†
2	1,5	2	2	1	1	0	3	2	0	1	Le Mi Ga gr.		↓
1	1	0	2	1	1	0	1	1	0	(1)	Le gr.; Mi en.		↓
2,5	0,5	0,5	2	1	1	0	3	2	1	0	Le Mi Ga gr.		↓
2	0	0,5	0	0	0	0	0	(2)	0	0	Le Mi gr.; Ga en.		↓
0,5	0,5	0	0	0	0	0	1	1	0	0	Le Ga gr.; Mi en.		↓
3	0	0,5	1	1	0	0	0	0	0	0	Le Mi en.; Ga gr.		↓
19	3,5	8,5	6	3	1	2	5	mitgenommen			Le Mi Ga gr.		†
14	4	18	3	3	0	0	2	1	0	1	Le Ga gr.; Mi en.		↓
10	7	4	1	1	(1)	1	2	2	0	0	Le Ga gr.; Mi en.		↓
50	14	7	0	0	0	0	5	5	0	0	Le Mi en.; Ga gr.		†↓
90	14	6	2	2	0	0	8	8	0	0	Le Mi Ga en.		†↓
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	normal		↓
1	1	3	(1)	(1)	0	0	0	0	0	0	Le du.		↓
1	0	0	0	(3)	0	(1)	1	0	1	0	normal		↓
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Mi gr.		↓
6	15	22	3	2	1	0	1	0	0	1	Le Mi gr.		↓
36	31	41	16	6	3	7	15	8	3	4	Le Mi gr.		↓
12	2	3	13	4	6	3	3	1	0	2	Le du.; Mi gr.		↓
20	9	20	13	4	7	2	6	1	2	3	Le Mi gr.		↓
41	15	15	2	1	1	0	12	9	3	0	Le gr.; Mi en.; Ga gr.		†
91	17	25	17	16	1	0	37	25	10	2	Le gr.; Mi en.		†↓
99	24	16	56	51	4	1	50	43	6	1	Le gr.; Mi gr.		†↓
74	12	25	9	6	2	1	8	6	2	0	Le Mi gr.		†
76	24	14	11	7	3	1	1	1	0	0	Le gr.; Mi en.		†
5	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	Le Mi gr.		†↓
25	9	11	0	0	0	0	3	3	0	0	Le du.; Mi grau		†↓
46	25	7	2	1	0	1	7	5	1	0	Le Mi gr. grau		†↓
0	0	0	4	1	3	0	0	0	0	0	Le gr. du.; Ga gr.		↓
0	0,5	0,5	1	0	1	0	0	0	0	0	Le Mi gr. du.		↓
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Le Mi gr. du.		↓
2	2	0	0	0	0	0	1	1	0	0	Le gr. du. (Ga gr.)		†
38	6	2	1	1	0	0	1	1	0	0	Le Mi gr. du.		↓
7	3	2	1	0	0	1	1	1	0	0	Le Mi gr. du.; Ga gr.		↓
26	7	10	3	3	0	0	0	0	0	0	Le Mi gr. du.; Ga gr.		↓
16	3	4	3	2	1	0	5	4	1	0	Le Mi gr. du.; Ga gr.		↓
54	19	6	0	0	0	0	0	0	0	0	Le Mi gr. du.		↓
63	22	40	0	0	0	0	1	1	0	0	Le Mi en.; Ga gr.		†
45	14	11	3	2	0	1	2	0	1	1	Le gr. du.; Mi en.; Ga gr.		↓
49	19	49	1	0	1	0	6	5	1	0	Le Mi en.; Ga gr.		†

kungen siehe nächste Seite.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Serie	Alter in Tagen	I. T.	Tier-Nr.	Ge- schlecht	Gewicht in g	Anp.- Tage	E-Z am Infektionstag	Hb %	FI	Blutinfektion paras. pro 10000 E.
B angepaßt ektion im Tal mp., } wie S _J 30 E. } —VIII	33	7	455	O	69,5	18+7	3,59	92	1,30	2
	33	7	459	O ₂ A	63,5	18+7	3,65	> 85	> 1,16	0
	33	7	460	O ₂ A	82	18+7	3,71	91	1,22	0
	35	9	453	O ₂ A	65,5	18+9	3,04	80	1,32	3980
	35	9	461	O ₂ A	87	18+9	3,02	73	1,22	2400
	35	9	464	O ₂ A	83,5	18+9	3,66	88	1,20	2080
	36	10	462	O ₂ A	—	18+10	3,06	82	1,34	6860
	36	10	463	O ₂ A	78 †	18+10	3,41	80	1,17	6760
	36	10	465	O ₂ A	96 †	18+10	3,11	85	1,37	8120
	36	10	456	O ₂ A	97	18+10	3,16	66	1,04	3820
Tiere	36	10	457	O ₂ A	84,5 †	18+10	3,40	81	1,19	6620
	36	10	458	O ₂ A	76 †	18+10	3,79	92	1,21	6440
	37	11	451	—	—	18+11	3,06	72	1,19	—
	37	11	452	O ₂ A	—	18+11	3,02	80	1,32	—
	37	11	454	O ₂ A	96	18+11	4,02	91	1,13	6360
Tiere	34	6	620	—	54	19	3,16	75	1,19	0
	34	6	626	—	58,5	19	3,84	82	1,07	1
	34	6	630	—	49,5	19	3,86	86	1,11	0
	35	7	618	—	77	20	3,05	78	1,28	100
	35	7	624	—	59,5	20	3,45	83	1,17	300
	35	7	627	O ₂ A	67	20	3,47	85	1,22	630
	36	8	621	O ₂ A	72	21	3,29	83	1,26	900
	36	8	622	O ₂ A	78	21	3,16	75	1,18	1880
	36	8	631	O ₂ A	92	21	3,15	88	1,40	110
	37	9	619	O ₂ A	76	22	3,73	88	1,18	4940
Tiere	37	9	623	O ₂ A	62	22	3,74	80	1,07	5560
	37	9	629	O ₂ A	82,5	22	3,69	83	1,13	5040
	37	9	634	O ₂ A	66	22	3,30	78	1,18	6040
	37,5	9,5	628	O ₂ A	84	22,5	3,50	80	1,14	7220
	38	10	633	O ₂ A	76	23	3,84	85	1,11	3240
Tiere	12	309	O ₂ A	155,5	—	—	—	—	—	9360
	12	310	O ₂ A	138	—	—	—	—	—	1560
	37	10	501	O ₂ A	92 †	—	—	—	—	—
	37	10	509	O ₂ A	93	—	—	—	—	3880
	29	10	522	O ₂ A	69	—	—	—	—	5820
	42	12	407	O ₂ A	124,5 †	12	2,39	59	1,23	7300
	39	9	408	O ₂ A	83	9	2,67	65	1,22	110
	39	9	409	O ₂ A	77	9	2,72	57	1,05	50
	40	10	1782	O ₂ A	—	10	2,79	58	1,04	7040
	36	8	636	O ₂ A	91	11	3,43	60	0,87	1650
Tiere	36	8	638	O ₂ A	60	11	3,35	59	0,88	1880
	37	9	635	O ₂ A	90	12	2,55	60	1,18	2860
	37	9	637	O ₂ A	137	12	2,43	50	1,03	5590
	11	466	O ₂ A	101,5	—	—	—	—	—	9320
	11	468	O ₂ A	—	—	—	—	—	—	8600
	7	469	O ₂ A	62	—	—	—	—	—	0

gestorben

† = getötet

†† = kurz vor Absterben getötet

L. F. % = prozentuale Luftfeuchtigkeit

TABELLE 11 (Fortsetzung).

31

1	13 Hirn			14 Leber				15 Milz				16 Sektionsbefund	17 Tod
	1-20	20-40	40➤	Total	1-20	20-40	40➤	Total	1-20	20-40	40➤		
2	2	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	Le Mi du.	↓
10	2	0	0	0	0	0 (1)	0	1	0	1	0	Mi du.	↓
(2)	0	0	0	0	0	0	0	0	(1)	0	0	(Le gr.) Mi du.	↓
19	4	4	1	1	1	0	0	6	0	3	3	Le Mi du.	↓
7	4	1	2	2	0	0	0	2	1	1	0	Le du.; Mi gr.	↓
27	13	7	10	9	1	0	0	7	3	3	1	Le du.; Mi gr.	↓
38	20	38	8	4	3	1	13	5	4	4	4	Mi gr.	↑
19	13	11	1	0	0	1	1	0	1	0	0	Ga gr.	↑
55	17	5	1	0,5	0,5	0	1	0	1	0	0	Le Mi gr.	↑
21	5	6	2	2	0	0	0	0	0	0	0	Mi gr.; Le du.	↑↑
33	12	4	0	0	0	0	5	5	0	0	0	Le Mi Ga gr.	↑↑
196	31	18	9	7	2	0	0	0	0	0	0	Le Mi gr.	↑
16	15	7	1	0	1	0	0	(2)	0	0	0	Le Mi Ga gr.	↑
48	31	12	2	1	1	(1)	0	0	0	0	0	Le Mi Ga gr.	↑
4	2	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Le Mi en.	↑↑
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Le Ga Mi größer du.	↓
2	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	Le Ga Mi größer du.	↓
5	0	0	2	2	0	0	2	1	1	1	0	Le Ga größer du.	↓
7	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Le Ga Mi gr. du.	↓
8	0	1	2	1	0	1	2	2	2	0	0	Le Ga Mi gr. du.	↓
17	1	0	7	4	1	2	2	1	0	1	1	Le Ga Mi gr. du.	↓
45	15	8	11	8	3	0	14	11	1	2	2	Le Mi gr. du.	↓
70	11	0	7	6	0	1	3	3	0	0	0	Le Mi Ga gr. du.	↓
13	2,5	0	2	1	1	0	0	0	0	0	0	Le Mi gr. du.; Ga gr.	↓
25	15	22	3	1	1	1	2	1	0	1	1	Le Ga Mi gr.-en.	↑
31	13	13	2	2	0	0	3	3	0	0	0	Le Ga Mi en.	↑
31	36	30	2	1	0	1	2	0	0	2	2	Le Ga Mi gr.	↑
82	6	28	0	0	0	0	7	5	1	1	1	Le Ga Mi gr.	↑
90	3	13	5	4	1	0	4	3	0	1	1	Le Mi en.; Ga gr.	↑
46	7	5	7	2	1	4	8	7	1	0	0	Le Ga Mi gr.	↓
24	4	4	13	9	4	0	—	—	—	—	—		↑↑
5	5	3	0	0	0	0	—	—	—	—	—		↑↑
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Le Ga gr.; Mi en.	↑
14	8	5	2	2	0	0	4	4	0	0	0	Le Mi en.; Ga gr.	↑↑
32	5	5	1	1	0	0	2	2	0	0	0	Le Mi en.; Ga gr.	↑↑
99	41	36	22	13	7	2	21	17	4	0	0	Le Mi gr. grau	↑
6	0	0	12	4	6	2	1	1	0	0	0	Le du.; Mi gr.	↓
7	5	5	8	1	6	1	1	0	1	0	0	Le du.; Mi gr.	↓
75	15	9	20	17	3	0	2	1	1	0	0	Le Mi gr.	↑
105	27	16	7	6	1	0	10	8	1	1	1	Le Ga gr. du.; Mi en.	↓
90	21	9	8	7	1	0	5	5	0	0	0	Le Ga gr. du.; Mi en.	↓
22	0	3	1	0	0	1	0	0	0	0	0	Le Ga gr. du.; Mi en.	↓
44	34	34	1	1	0	0	—	—	—	—	—	Le Mi Ga en.	↑
72	12	13	10	9	0	1	7	3	4	0	0	Le en.; Mi gr.	↑↑
73	23	11	6	4	2	0	2	1	1	0	0	Le Mi Ga gr.	↑↑
7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Le du.	↓

Erläuterung der Abkürzungen des Sektionsbefundes:

Le = Leber

du. = dunkel angefärbt

en. = enorm, stark vergrößert

Ga = Gallenblase

gr. = deutlich vergrößert

deg. = degeneriert

= Milz

TABELLE 12.

Durchschnittliche Anzahl der befallenen Erythrocyten auf 10 000.

IT	SV 30	EV 30	SUDK 3	SUDK 1	SJJ	EJJ	SJB	S ₁₄
5	0	0	0	—	—	—	—	—
6	0	+	0 (11)	[0]	—	+	—	—
7	0	73	10 (238)	—	+	125	+	(+) 212
8	90	372	202	[177]	160	323	157 (239)	537
9	2250	—	2080	—	1250	5190	2690 (3110)	4650
10	4220	—	4500	[7240]	4360	—	5760	5230
11	5590	—	—	[5880]	5700	—	6360	—
12	—	—	—	[5800]	—	—	—	—

+ = Zahlen kleiner als 10.

Die aufgezeichneten Mittelwerte wurden mit der eben erwähnten Einschränkung mit Hilfe aller verfügbaren Tiere erhoben. Deren Zahl verringert sich mit jeder Sektion, so daß mit dem Fortschreiten des Versuchs die Anzahl der Einzelwerte ebenfalls stetig abnimmt. Im Falle der Serie SUDK₁ sind alle Werte mit eckiger Klammer versehen, was darauf hinweisen soll, daß hier immer nur 1—3 Tiere bei der Durchschnittsermittlung benützt wurden; dies deshalb, weil zur Zeit dieses Versuchs noch nicht feststand, daß ein täglicher halbstündiger Aufenthalt in normalem Atmosphärendruck keinen Einfluß ausübt auf die Anpassung des erythrocytären Systems an den künstlichen UD (vgl. hiezu FLÜCKIGER und VERZÁR [7 und 8]) und infolgedessen nur bei den zu sezierenen Tieren der Blutbefall erhoben wurde.

Basel SV 30 — EV 30. Aus Analogie zu den andern Versuchen wurde geschlossen, daß die bei SV 30 fehlenden Mittelwerte über Le-, Mi- und Hi-Befall am 8. IT in einer bestimmten Höhe liegen müßten (Le ca. 9 Schizonten, Mi. ca. 6), was mit der Ergänzungsserie EV 30 bewiesen werden sollte. Diese Erwartungen wurden überraschend genau erfüllt (Le 8.6 Schizonten, Mi 6.8). Was den als Kontrolle dienenden Blutbefall anbetrifft, stellen wir fest, daß er in der Ergänzungsserie zwar etwas früher einsetzt, aber in der Beobachtungszeit keine wesentlich höheren Werte aufweist als bei SV 30. Diese etwas größere Anfälligkeit mag darauf zurückzuführen sein, daß EV 30 im April durchgeführt wurde, zu einem Zeitpunkt also, da die Küken erfahrungsgemäß nicht so widerstandsfähig sind wie zu andern Jahreszeiten. Möglicherweise wären auch die innern Organe am 8. Tag des ersten Versuchs (SV 30) um wenig schwächer befallen gewesen. Selbst wenn aber die ergänzten Zahlen etwas zu hoch liegen sollten, dürfte der Fehler doch so klein sein.

daß er vernachlässigt werden darf. Somit ergänzen wir die fehlenden Werte bei S_{V30} mit den entsprechenden Zahlen aus E_{V30} .

UDK S_{UDK1}—S_{UDK3}. Da das Resultat der Serie S_{UDK1} in mancher Hinsicht unvollständig und zudem anzunehmen war, daß im ersten UDK-Versuch die Tiere mehr als notwendig strapaziert worden waren, schien es wünschenswert, die ganze Serie zu wiederholen.

Es zeigte sich, daß, soweit der Verlauf der Infektion für S_{UDK1} zu ermitteln war, zwischen beiden Serien kein wesentlicher Unterschied besteht; daß lediglich die Höhe der Parasitenzahlen im ersten Versuch teilweise erheblich größer war als im folgenden. Dies bestätigt unsere Vermutung von der Überbeanspruchung der Tiere von S_{UDK1} ; anderseits erweist sich damit die Gültigkeit der Ergebnisse von S_{UDK3} in ihren hauptsächlichen Zügen. Wir halten es deshalb für richtig, die Resultate der späteren UDK-Serie als maßgebend anzusehen.

JJ S_{JJ}—E_{JJ}. Wie bei den Basler Versuchen unter normalem Atmosphärendruck ging es bei der Wiederholung der JJ-Serie ebenfalls darum, die fehlenden Werte des 8. IT für Le, Mi und Hi zu ergänzen. Es war festzustellen, ob die Infektion dieser Organe, die bei S_{JJ} am 7. IT eben einsetzt, am 8. IT noch niedere Befallszahlen aufweist, wie es plausibel schiene, aber im Gegensatz zu den Erfahrungen aus den Tat- und UDK-Versuchen gestanden hätte, oder ob auch in diesem Falle ein erster Höchstwert der Schizontenzahlen am 8. IT erreicht würde.

Der Ergänzungsversuch E_{JJ} mußte aus verschiedenen Gründen im Monat Januar nachgeholt werden. Wie oben bereits erwähnt wurde, muß zu dieser Jahreszeit mit etwas verminderter Resistenz des Wirts gerechnet werden. Daß der Transport der Kücken auf das JJ wegen außerordentlich starken Schneefalls in abenteuerlicher Art unterbrochen wurde, wobei die Hühnchen an der Kälte hätten Schaden nehmen können, zog keine merkliche Störung der Tiere nach sich. Dies ist sowohl aus den Erhebungen über die Anpassung ihres erythrocytären Systems zu entnehmen, wie es auch hervorgeht aus dem Vergleich mit Serie S_{14} , für deren Tiere sich die Reise nach JJ harmlos gestaltete (vgl. Tab.1 und 11). Wohl aber hatte ein anderer Umstand schwerwiegende Folgen: In der Nacht vom 7. zum 8. IT erreichte eine Kaltfront von NW her in raschem Vorstoß unser Land, was sich auf dem JJ in einem plötzlichen Wetterumschlag äußerte. Ruhiges, sonniges Wetter wurde abgelöst durch einen mehrere Tage andauernden heftigen Sturm, verbunden mit Schneetreiben. Für die Auswirkungen dieses Fronteneinbruchs sei auf die Diskussion verwiesen; nur das folgende sei vor-

weggenommen. In der Nacht auf den und im Verlaufe des 9. IT — einen Tag nach dem Wettersturz — starben alle noch verbliebenen Tiere der Serie E_{JJ} und 5 von 6 noch vorhandenen Tieren der Serie S₁₄. Die Auswertung der Präparate ergab als Ursache dieses verfrühten Todes eine ganz massive Vermehrung der Schizonten in den Endothelien der Gehirnkapillaren und im Blut dieser Hühnchen, bei denen zur Zeit des Wetterwechsels die Infektion eben über das Stadium der präpatenten Periode hinaus war. Ein ähnlich rascher Anstieg der Parasitenzahl kann für Le und Mi nicht festgestellt werden, für welche Organe im Gegenteil nur niedrige Werte erreicht werden.

Obwohl die Tiere der Ergänzungsserie am 8. IT noch lebten, muß doch an die Möglichkeit einer dem Wettersturz vorausgehenden «Frühwirkung» der nahenden Front gedacht werden. Hierauf deutet beispielsweise der um einen Tag vorverschobene Befall der Hi-Kapillaren hin. Die fehlenden Werte müssen also mit Vorsicht ergänzt werden; doch glauben wir, es unter gewissen Vorbehalten tun zu dürfen.

Le und Mi scheinen von den «Frühwirkungen» am wenigsten betroffen worden zu sein. Wenn der Befall hier auch etwas früher einsetzt und nicht die erwartete Stärke erreicht, so zeigt er doch deutlich eine lineare Zunahme der Schizontenzahl, keineswegs aber ein erstes Maximum am 8. IT. Daß ein allfälliges Zustandekommen dieses auffallenden Gipfels nicht durch den Wetterwechsel verhindert wurde, zeigt der Verlauf der Infektion bei S₁₄ (vgl. hierzu Kurven 9 und 10). Dieser Vergleich fällt um so mehr ins Gewicht, als die beiden Serien parallel, d. h. gleichzeitig und mit derselben Sporozoiten-Aufschwemmung durchgeführt wurden. Wir kommen deshalb zum Schluß, daß die Annahme eines linearen Anstieges der Parasitenzahl vom 7. zum 9. IT den Typus des Infektionsverlaufs bei S_{JJ} nicht allzu stark verfälscht. Wahrscheinlicher ist jedoch, daß bei S_{JJ} die Infektion vom 7. zum 8. IT in Le und Mi schwächer fortschritt als vom 8. auf den 9. IT. Wenn wir die ohnehin weniger willkürliche Lösung treffen, die fehlenden Werte durch die in E_{JJ} tatsächlich ermittelten zu ergänzen, kommen wir zu einem parabelartigen Anstieg, wie er uns aus andern Versuchen bekannt ist. Was den Befall der Gehirnkapillaren anbetrifft, so dürfen wir ohne weiteres annehmen, daß er bei E_{JJ} gegenüber S_{JJ} um einen Tag verfrüht ist, und deshalb für den 8. IT bei S_{JJ} die Zahl des 7. IT bei E_{JJ} einsetzen. Auch damit kommen wir den Erwartungen aus Analogie zu den Resultaten anderer Serien am nächsten.

Da nun für die graphische Darstellung teilweise die Resultate

zweier Serien miteinander verquickt sind, bezeichnen wir die Kurven, die ermittelt wurden aus den Ergebnissen der Serien

S_{V30} und E_{V30} mit «Basel»

S_{UDK1} und S_{UDK3} mit «UDK»

S_{JJ} und E_{JJ} mit «JJ»

S_{JB} mit «S_{JB}»

E_{JJ} mit «E_{JJ}»

S₁₄ mit «S₁₄»

Im folgenden sollen die Hauptzüge des Infektionsverlaufs unter den verschiedenen Versuchsbedingungen anhand der Abb. 6 bis 11 und der Tab. 11 besprochen werden.

Basel (Abb. 6). Der Infektionsverlauf bei 30tägigen Kücken unter normalen atmosphärischen Bedingungen im Tal (280 m) wurde bei der Gegenüberstellung mit dem Verlauf bei 8tägigen Tieren bereits kurz berührt (siehe «Material»). Es wird an dieser Stelle nochmals ausführlich darauf eingegangen, weil dieser Versuch als Grundlage für den Vergleich mit sämtlichen andern Serien herangezogen wird.

Der Befall der Le erreicht am 6. IT eine Stärke, bei der mit den angewandten Methoden vereinzelte Schizonten festgestellt werden können. Die Infektion nimmt in steigendem Maße zu und erreicht am 8. IT einen charakteristischen Gipfel mit nachfolgendem starkem Abfall zum 9. IT. Der Wiederanstieg zum 10. IT kann mehr oder weniger deutlich zutage treten.

Was von der Le gesagt wurde, gilt auch für die Mi, deren Befallskurve regelmäßig parallel mit derjenigen der Le verläuft und sich damit oft fast decken läßt.

Einen ähnlichen initialen Verlauf wie bei Le und Mi nimmt auch der Befall der Hi-Kapillaren; doch lassen sich die Schizonten am 8. IT in weit größerer Anzahl finden, was allerdings eine Frage der Darstellungs- und Zählmethode ist. Der Rückgang der Infektion zum 9. IT ist sehr typisch, aber verhältnismäßig weniger stark, als wir es für Le und Mi sahen. Der Wiederanstieg der Parasitenzahl vom 9. IT an wird bis zum Tod des Tieres nicht mehr unterbrochen; er läßt sich in allen Fällen beobachten.

Der Blutbefall setzt durchschnittlich am 7,6ten IT ein und wächst sehr rasch an. Der «flooding effect» kommt in der Kurve als scharfer Knick am 8. IT zur Geltung. Von da ab werden die Erythrocyten in gleich starkem Maße weiter befallen. Am 10. IT ist bereits an die Hälfte der roten Blutkörperchen verseucht. Vom 10. zum 11. IT bemerkt man eine leichte Schwächung des Befalls: die ersten

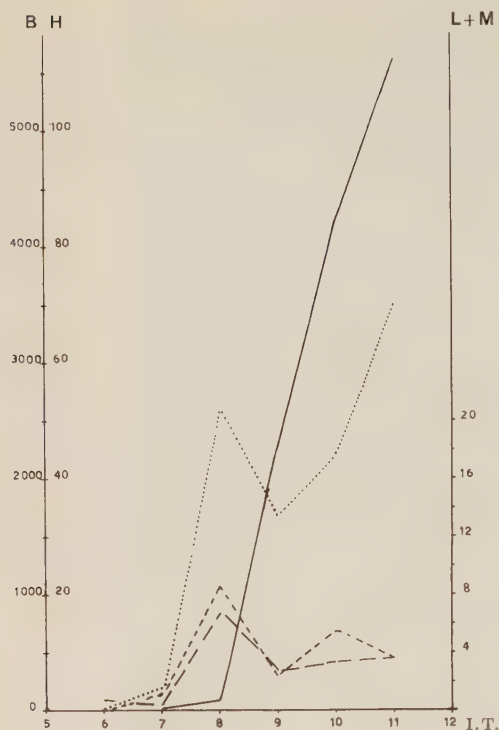


Abb. 6.

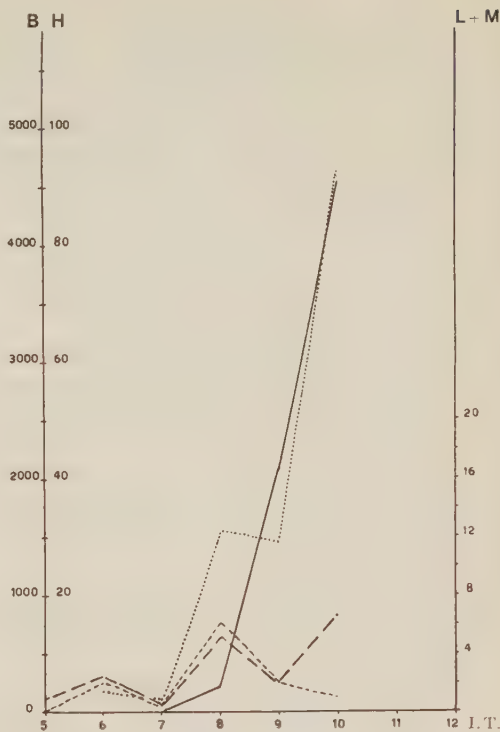


Abb. 7.

Abb. 6. Verlauf der Infektion 30tägiger Küken in Basel (280 m).

Abb. 7. Verlauf der Infektion 30tägiger Küken in der UDK (490 mm Hg entsprechend JJ) nach 20 Tagen Anpassung.

— Blut; Hirn; --- Leber; — — — Milz.

Vermerk: Die Zahlen des Befalls von Le und Mi, resp. Hi, resp. Blut sind in verschiedenen Maßstäben aufgetragen. Die entsprechenden Werte können unter L+M, H, B auf den Ordinaten abgelesen werden.

Anzeichen des Parasitensturzes, wie er von WEIL (28) beschrieben worden ist.

Wir stellen fest, daß sich die Infektion aller drei untersuchten Organe, Le, Mi und Hi, ziemlich rapid anläßt, welche Entwicklung überall für etwa einen Tag unterbrochen wird und anschließend in etwas verschiedener Weise ihren Fortgang nimmt. Es läßt dies eine ähnliche Reaktionsweise der Kapillarendothelien des Gehirns und der Makrophagen in Le und Mi vermuten. Mit dem Rückgang der Schizonten in den RES-Zellen fällt zeitlich der «flooding effect» im Blut zusammen, dessen weiterer Befall in der Folge aber scheinbar unbeeinflußt von den Schwankungen im RES fortschreitet.

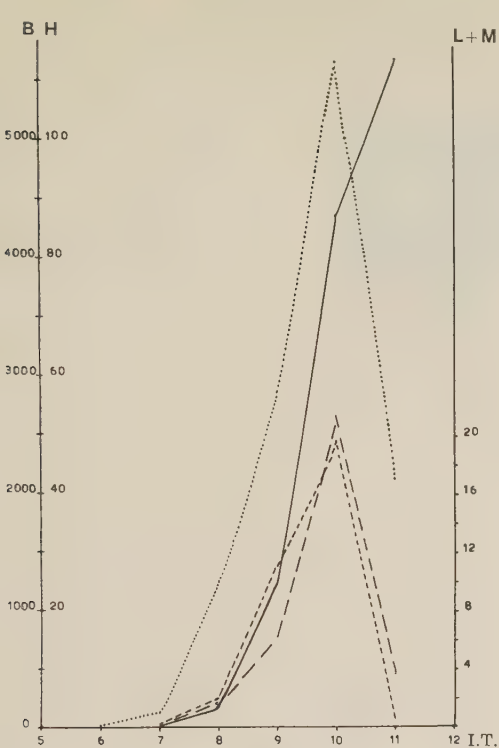


Abb. 8.

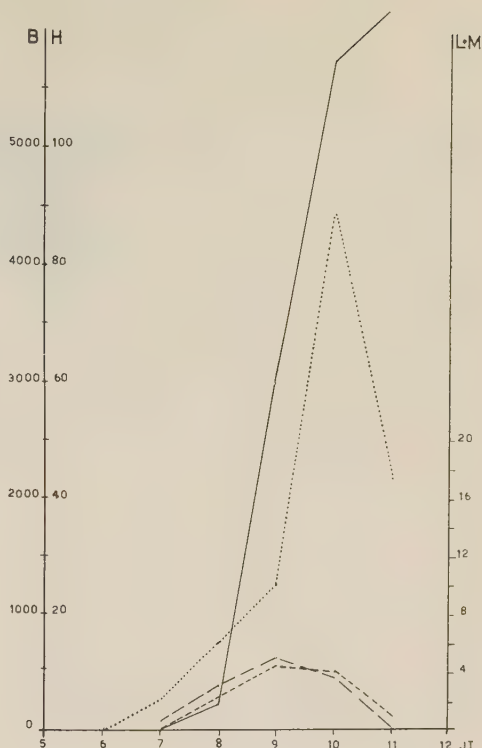


Abb. 9.

Abb. 8. Verlauf der Infektion 30tägiger Kücken auf dem JJ (3457 m) nach 20 Tagen Anpassung.

Abb. 9. Verlauf der Infektion 30tägiger Kücken nach Anpassung auf JJ (18 Tage) und darauffolgender Infektion in Basel.

Die Sektionen wurden ohne Rücksicht auf Geschlecht und Gewicht der Tiere vorgenommen. Wie aus Tab. 11, Kol. 5 hervorgeht, besteht kein Geschlechtsdimorphismus in der Anfälligkeit der Kücken gegenüber *Plasmodium gallinaceum*. Ebenso ist hohes oder niedriges Gewicht (innerhalb gewisser Grenzen) kein Anzeichen erhöhter oder erniedrigter Resistenz des Wirtes. Das Gewicht der Tiere nimmt bis zum 9./10. IT ziemlich gleichmäßig zu und weist erst kurz vor dem Tode Unregelmäßigkeiten auf.

Fast ebensowenig ist äußerlich den Tieren von der Infektion anzumerken. Das erste Anzeichen, das sehr schwer mit Sicherheit zu erkennen ist, besteht im «verschleierte Blick» des Kückens, dessen Cornea wie mit einem matten Hauch überzogen scheint. Vorübergehend kann um den 6. bis 8. IT Durchfall auftreten, von welchem Zeitpunkt an der Kot meist dunkelgrün angefärbt bleibt. Mit Palpation läßt sich nichts Sicheres über Hypertrophie von Le

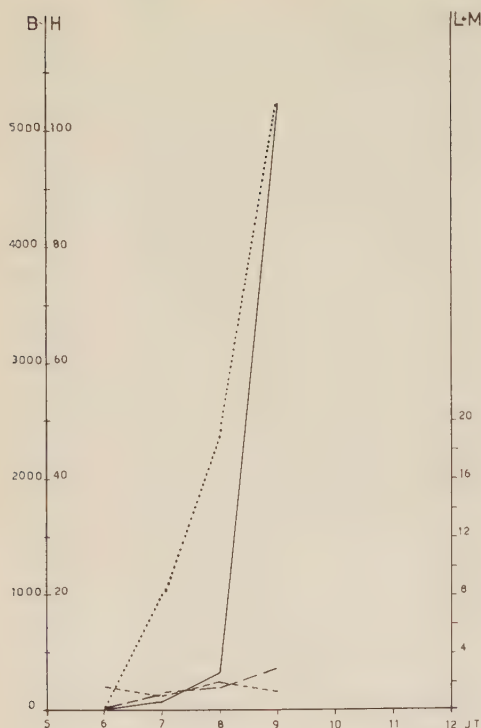


Abb. 10.

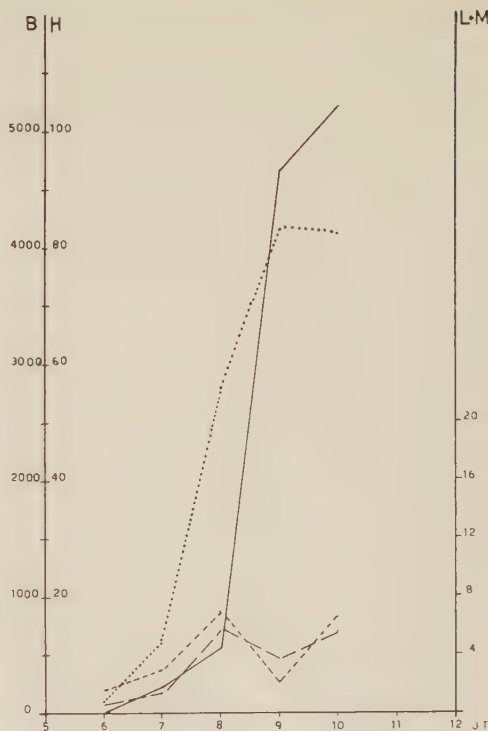


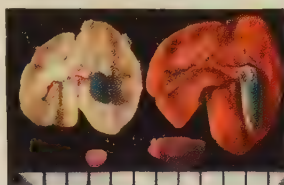
Abb. 11.

Abb. 10. Verlauf der Infektion 30tägiger Kücken auf JJ (Ergänzungsversuch).
 Abb. 11. Verlauf der Infektion 30tägiger Kücken auf JJ nach kürzerer Anpassungsdauer (13 Tage).

und Mi aussagen, da der Brustkorb diese Organe fast ganz überdeckt und das Federkleid das Betasten ebenfalls erschwert. Dennoch schwellen Le, Mi und Gallenblase, wie der makroskopische Sektionsbefund ergibt, im Laufe der Infektion sehr stark an. Vom 5./6. IT an kann an Le und Mi ein deutlicher Umschlag vom hellen Farbton einer teilweise entbluteten Le bzw. Mi in ein dunkles Weinrot bis Violett festgestellt werden; vom 7. IT an zusätzlich noch eine starke Vergrößerung dieser Organe, ein Vorgang, der bis zum folgenden Tag andauert. Am 10./11. IT ist eher wieder ein Zusammenschrumpfen zu bemerken. Vom Moment ab, da die Le dunkler wird, kann meist eine Verlängerung der Gallenblase beobachtet werden. Im Verlauf der Krankheit kommt es aber zu deren Entleerung, was die grüne Farbe der Exkremente erklärt (s. Farbphotographie).

Die makroskopischen Sektionsbefunde sind stichwortartig in Tab. 11, Kol. 16 wiedergegeben. Sie liefern uns für die ersten Tage

Die Veränderungen der Leber, Gallenblase und Milz im Verlaufe der Malaria-Infektion beim juvenilen Huhn.



Leber, Gallenblase und Milz.

Links: gesundes 16 Tage altes Tier.

Rechts: 16 Tage altes Tier am 8. Infektionstag (E_Y8 Nr. 643).

Anmerkung: Vergleiche hiezu Tabelle 2, E_Y8, S. 8. Weitere Erläuterungen im Text S. 38 ff.

nach Abschluß der präpatenten Periode wertvolle Hinweise auf den Stand der Infektion.

In Kol. 17 finden sich Angaben darüber, ob das sezierte Tier getötet wurde oder von selbst starb, bzw. am Sterben war (s. Legende zur Tabelle). Sie ermöglichen es uns, obwohl für eine genaue Ermittlung hiezu zu wenig Tiere vorhanden waren, etwas über den ungefähren Sterbetermin auszusagen. Er liegt für den Infektionsverlauf in Basel um den 10./11. IT.

UDK (Abb. 7). Die ersten sicheren Schizontenfunde fallen auf den 6. IT. Die Befallskurven von Le und Mi, die auch in diesem Versuch parallel verlaufen, zeigen zunächst einen minimalen Abfall, am folgenden, 8. IT aber den charakteristischen Gipfel, gefolgt von einem ebenso deutlichen Rückgang der Infektion. Diese setzt am 10. IT in der Mi wieder stark ein, während in der Le die Zahl der Parasiten weiterhin verringert wird.

Die Befallskurve des Hi bietet anfänglich dasselbe Bild wie diejenige von Le und Mi, steigt aber zum 8. IT entsprechend stärker an. Sehr deutlich ist die Unterbrechung der Infektion am 8. IT sowie ihre folgende äußerst scharfe Zunahme.

Der Blutbefall setzt durchschnittlich um einen halben Tag früher ein als im Normalversuch, am 7,0ten IT, weist aber in der Folge einen mit diesem beinahe identischen Verlauf auf (vgl. Abb. 12).

Aus Tab. 11 geht hervor, daß auch in der UDK kein Geschlechtsdimorphismus hinsichtlich der Anfälligkeit der Kücken zu finden ist. Das Gewicht der Hühnchen ist ungleichmäßiger als im Normalversuch, steigt aber ebenso bis zum 9./10. IT.

In Kol. 10 ist der FI eingetragen, wie er um den IT zu ermitteln

war. Er gibt uns somit Aufschluß über die Anpassung jedes einzelnen Tieres an den Atmosphärendruck von 490 mm Hg nach einer dreiwöchigen Adaptationsperiode.

Die makroskopischen Sektionsbefunde bieten dasselbe Bild wie diejenigen des Normalversuchs.

Der Sterbetermin liegt ebenfalls um den 10./11. IT.

Daraus erhellt eindeutig, daß kein wesentlicher Unterschied im Infektionsverlauf 30tägiger Kücken in normalem Atmosphärendruck von 740 mm Hg und künstlichem UD von 490 mm Hg besteht. Wie weiter vorn ausgeführt wurde, bedeutet die Anpassung juveniler Tiere an den verminderten Sauerstoff-Partialdruck eine nicht zu unterschätzende Leistung des Organismus. Es darf deshalb nicht verwundern, wenn die Infektion in der UDK um etwa einen halben Tag früher einsetzt, wie es aus den Sektionsbefunden und dem Beginn des Befalls in Le, Mi, Hi und Blut hervorgeht. Wenn anderseits die in Abb. 7 am 8. IT eingezeichneten Werte etwas niedriger liegen als die entsprechenden Werte für Basel, mag dies damit zusammenhängen, daß diese den Zahlen eines einzigen Tieres (Nr. 510) entstammen, die durch weit höhere Befallszahlen der Serie SUDK1 gestützt werden. Somit ist auch diese quantitative Differenz zu vernachlässigen. Der Schluß liegt nahe, daß der Unterdruck der Luft und damit einhergehend die Verminderung des Sauerstoff-Partialdrucks den Infektionsverlauf nicht ausschlaggebend beeinflussen.

JJ (Abb. 8). Die Befallskurven von Le und Mi verlaufen untereinander wiederum weitgehend gleichartig. Sie setzen aber erst im Verlaufe des 7. IT ein, was gegenüber Basel eine Verzögerung von einem Tag bedeutet. Sodann erreichen sie in ziemlich gleichmäßigem Anstieg am 10. IT ein ausgesprochenes Maximum, das wiederum von einem ebenso markanten Abfall gefolgt ist. Die Infektion des Gehirns setzt etwas früher ein, verläuft im übrigen aber übereinstimmend mit derjenigen von Le und Mi, sowohl zeitlich wie in der großen Höhe der erreichten Werte. Das Einsetzen der Blutinfektion liegt am 7,9ten IT und ist somit gegenüber Basel kaum verzögert. Der «flooding effect» ist etwas weniger foudroyant, was in einer Ausbuchtung der Kurve nach rechts zum Ausdruck kommt. Jedoch werden am 10. IT gleich viele befallene Blutkörperchen gefunden wie in Basel, an welchem Tag auch die ersten Anzeichen des nahen Parasitensturzes auftreten. Der «flooding effect» fällt in diesem Falle nicht mit dem Rückgang der Infektion der RES-Zellen zusammen.

Geschlechtsdimorphismus in der Anfälligkeit der Tiere ist auch auf 3457 m nicht festzustellen. Das Gewicht der Kücken ist unregelmäßig, nimmt aber im allgemeinen bis gegen den 9./10. IT zu.

Der FI liegt in ähnlichen Grenzen wie bei den UDK-Tieren, was den Ausführungen in Kapitel V über die Anpassung entspricht.

Die Sektionen ergeben makroskopisch denselben Befund, wie bisher festgestellt wurde. Sie bestätigen durch das zeitlich verspätete Auftreten der Organveränderungen die Ergebnisse der Präparate-Auswertung. Auffallend ist dabei aber, daß mit fortschreitender Infektion die Farbe von Le und Mi von dunkelrot-violett bis schwarz-schwarzgrau gesteigert wird. Trotz dem späteren Auftreten der Infektion liegt der Sterbetermin um den 10./11. IT.

Auf 3457 m verläuft also die Infektion der Hühnchen deutlich anders als in Basel. Gegenüber dem Normalversuch erscheint der Befall des RES verzögert, im Beginn wie besonders im Erreichen des Maximums, das zudem ungefähr doppelt so hohe Werte erreicht als im Tal. Der Blutbefall hingegen ist nur sehr wenig von demjenigen auf 280 m verschieden. Das natürliche Höhenklima übt infolgedessen tatsächlich irgendwelchen Einfluß auf den Infektionsverlauf aus, der aber nicht auf dem einzelnen Faktor der Erniedrigung des Sauerstoff-Partialdrucks beruhen kann.

S_{JB} (Abb. 9). Die Kücken wurden während dreier Wochen auf dem JJ angepaßt, nach Basel zurückgebracht und hier sofort infiziert. Es fehlen die Zahlen vom 8. IT, weshalb die Werte vom 7. und 9. IT miteinander mit Geraden verbunden wurden.

Le und Mi: Die Infektion setzt um den 7. IT eben ein, steigt sicher zum 9. IT, eventuell schon zum 8. IT an, fällt dann aber über die zwei folgenden Tage stark ab.

Hi: Der Befall beginnt im Verlaufe des 6. IT und scheint bis zum 9. IT eine relativ langsame Steigerung zu erfahren. Der darauf folgende steile Anstieg mit ebensolchem Rückgang am 10. IT erinnert stark an die JJ-Kurve.

Der Blutbefall setzt am 7,5ten IT ein und verläuft auch im übrigen wie im Tal.

Die Vergrößerung der Organe verlief normal, die Verfärbung zeigte keinen Umschlag zum Schwarz, gleicht also derjenigen in Basel.

Der Sterbetermin liegt wie üblich um den 10./11. IT.

Wie die fehlenden Werte des 8. IT auch sein mögen, so steht doch fest, daß der Verlauf der Infektion im vorliegenden Versuch eine Zwischenform darstellt zwischen denjenigen auf JJ und in Basel. Der Infektionsverlauf des Blutes mahnt eher an Basel, derjenige des Hi an das JJ. Le und Mi sind vom JJ dadurch verschieden, daß sie am 10. IT keinen Gipfel aufweisen, wären aber wegen des 9. IT gegenüber Basel selbst dann unterschiedlich, wenn sie am 8. IT einen Höchstwert erreichten.

Dieses Ergebnis bestätigt den Einfluß des Hochgebirgsklimas auf den Infektionsverlauf, zeigt aber zugleich, daß dieser nur kurze Zeit nach dem Höhengaufenthalt weiter andauert.

E_{JJ} (Abb. 10). Obwohl die Serie *E_{JJ}* bloß als Ergänzungsversuch zu *S_{JJ}* durchgeführt und in dieser Eigenschaft bereits in den Ergebnissen des *JJ* berücksichtigt wurde, soll sie im Hinblick auf die Einwirkung des Wettersturzes hier noch gesondert betrachtet werden. Ferner wird sie als Parallelserie zu *S₁₄* im Vergleich zu dieser benötigt.

Le- und Mi-Befall setzen am 6. IT ein und steigen zum 8., bzw. 9. IT ziemlich regelmäßig an, ohne hervorstechende Höchst- oder Niedrigstwerte aufzuweisen.

Der Hi-Befall beginnt ebenfalls am 6. IT, klettert aber sofort rasch in die Höhe und erreicht auf diese Weise die aus *S_{JJ}* bekannten Werte jeweils einen Tag früher.

Parasitierte Erythrocyten finden sich schon im Verlaufe des 6. IT; doch kommt es — wie in allen bisher betrachteten Versuchen — erst am 8. IT zum «flooding effect», der von einer außerordentlich starken Befallssteigerung (von 323 auf 5190 befallenen E., vgl. Tab. 12, S. 32) gefolgt ist.

Der Sterbetermin liegt am 9. IT.

Für das verhältnismäßig frühere Auftreten der Infektion könnten drei Gründe in Betracht gezogen werden:

- eine weitere Virulenz-Erhöhung des Erregers;
- eine jahreszeitlich bedingte Resistenzverminderung des Wirts;
- eine wetterbedingte Resistenzverminderung des Wirts.

Eine weitere Virulenz-Erhöhung des *Plasmodiums* scheint aus dem Vergleich der Serien *E_{V8}* und *S_{V8}* ausgeschlossen (s. Tab. 1 bis 3, S. 6 ff.).

Ob die Resistenz-Verminderung des Wirtes mit der ungünstigen Jahreszeit oder mit «Frühwirkungen» des Wetterumsturzes in Zusammenhang zu bringen sind, ist schwer abzusehen. Immerhin scheint uns der von Anbeginn an sehr steile Anstieg des Hi-Befalls zu verschieden vom Gewohnten, als daß er nur auf die Jahreszeit zurückzuführen wäre.

Einen Hinweis auf den Einfluß des Wetterwechsels während des Umsturzes selbst geben uns die im Vergleich zu *S_{JJ}* niedrigen Befallszahlen von Le und Mi am 9. IT. Mit Sicherheit hängt der bereits erwähnte enorme Anstieg des Befalls im Blut sowie der frühe Tod der Tiere damit zusammen.

S₁₄ (Abb. 11). Da HERBIG in ihren Versuchen, sofern sie mit an die Höhe adaptierten Tieren arbeitete, diese nur 14 Tage lang vor

der Inokulation in der Höhe beließ, führten wir, um weitere Anhaltspunkte über die Vergleichsmöglichkeiten der HERBIGschen mit den eigenen Resultaten zu erhalten, die Serie S_{14} durch. Hierbei ist zu bemerken, daß die Hühnchen bei der Infektion wie in den andern Versuchen im Alter von 28 Tagen standen, sie aber zuvor nur 13 Tage auf JJ verbracht hatten. Wie schon erwähnt, wurde die Serie mit E_{JJ} parallel geführt.

In Le und Mi sind am 6. IT bereits Schizonten zu finden, deren Zahl zum 7. IT wenig zunimmt und am 8. IT einen Höchstwert erreicht, der gefolgt ist von einem starken Abfall zum 9. IT mit anschließendem Wiederaufstieg zum 10. IT. Sehr aufschlußreich ist die Befallskurve des Hi: nach einem initialen Anstieg vom 6. zum 8. IT, wie er ganz ähnlich in Basel zu finden ist, wird der bezeichnende Rückfall der Infektion, der in allen Fällen synchron mit dem Abfall in Le und Mi erfolgt, um einen Tag verzögert. Das Maximum im Hi-Befall fällt so mit einem Tiefpunkt im Befall von Le und Mi zusammen.

Die Blutkurve bietet praktisch dasselbe Bild wie bei E_{JJ} (Einsetzen am 6,6ten IT).

Der Sterbetermin liegt am 9./10. IT.

Beiden Serien E_{JJ} und S_{14} ist das frühe Auftreten der Infektion gemeinsam, was bei S_{14} noch besser zum Ausdruck kommt. Gemeinsam haben sie auch den deutlich gesteigerten Befall der Erythrocyten am 8. IT, was wir als eine unmittelbare Folge des Fronteneinbruchs auffassen. Verschieden von E_{JJ} ist bei S_{14} der Verlauf der Infektion der RES-Zellen. Le und Mi verhalten sich wie bei Taltieren, das Hi zeigt eine «Zwischenlösung» zwischen Tal- und JJ-Typus.

Der Schluß ist naheliegend, daß nach einer Anpassungsperiode von nur 13 Tagen die vorteilhaften Wirkungen des Höhenklimas noch nicht ganz zur Geltung kommen können. Obwohl EZ, Hb und FI nach solcher Zeitdauer höher liegen als nach der längeren Zeit von drei Wochen, ist die Anpassung des Wirtes noch unvollkommen. Dieser Umstand weist wiederum darauf hin, daß der Abfall von EZ, Hb und FI in der dritten und vierten Adaptationswoche nicht als Anzeichen einer Überbeanspruchung und Schwäche des Organismus aufzufassen ist, sondern eher die Regel darstellt (vgl. Kapitel V über die Anpassung). Er beweist andererseits das Bestehen einer Korrelation zwischen Anpassungsdauer und Resistenz des Wirtes, wie sie HERBIG fand.

Kontrolltiere. In sämtlichen UDK- und JJ-Versuchen wurden zur Kontrolle der jeweils verwendeten Sporozoiten-Aufschwemmung Hühnchen mitgeführt, die an den UD nicht adaptiert wor-

den waren. Die Resultate der Auswertung ihrer Organpräparate müssen sich deshalb in diejenigen der Taltiere einreihen lassen. Dazu muß bemerkt werden, daß aus technischen Gründen bei JJ-Versuchen die Kontrolltiere 1—3 Tage vor dem IT in der Forschungsstation eintrafen und die Zeit bis zu ihrer Sektion ebenda blieben, wodurch eine gewisse Beeinflussung ihrer Infektion zustande kommen könnte. Doch spielt dies für die Beurteilung der experimentellen Infektionsbedingungen keine Rolle. Die Resultate, die sich zwanglos in die Talwerte einfügen, sind anhangsweise in Tab. 11 zusammengestellt. Auf eine ausführlichere Besprechung sei verzichtet.

VIII. Diskussion der Ergebnisse über den Infektionsverlauf.

Zunächst seien noch einige kritische Bemerkungen zur Beurteilung unserer Resultate vorausgeschickt.

1. Obwohl die Stärke der Infektion der verwendeten Mücken jeweils mit Stichproben geprüft und es angestrebt wurde, den Hühnchen gleiche Quanten einer möglichst homogenen Sporozoiten-Aufschwemmung einzuspritzen, ist doch anzunehmen, daß die Zahl der injizierten Keime von Tier zu Tier eine andere ist.

2. Ferner zeigen die Daten über EZ, Hb und FI sowie das Gewicht der Kücken, daß deren Zustand und damit verbunden jedenfalls deren Abwehrvermögen im Laufe des Versuches nicht immer der gleiche war.

3. Abgesehen vom jeweiligen Gesundheitszustand kann die Abwehrfähigkeit des Organismus auch individuell stark verschieden sein.

4. Falls in den einzelnen Organen vorbestimmte, für die Entwicklung der Parasiten besonders günstige Stellen vorhanden sind, ist es fraglich — trotz routinemäßiger Durchführung der Sektionen —, ob diese getroffen und präpariert wurden.

5. Bei sterbenden oder bereits verstorbenen Tieren setzen Abbauprozesse namentlich in Mi und Le sehr rasch ein, was zur Folge hat, daß die Plasmodien auf den Präparaten nur schwer zu erkennen sind.

6. Denselben Effekt kann auch eine schlechte Färbung der Tupfen bzw. Ausstriche, wie sie hin und wieder vorkommt, nach sich ziehen.

Aus diesen Überlegungen geht hervor, daß wir niemals erwarten können, beim Auswerten der Präparate eines Sektionstages durchgehend gleiche Plasmodien-Zahlen zu finden. Es mag deshalb befremden, wenn wir es unternehmen, für die einzelnen Serien Mit-

telwertskurven aufzustellen, die auf den Resultaten von täglich drei seziierten Tieren beruhen, um so mehr als die Streuung dieser Zahlen aus den besprochenen Gründen teilweise sehr groß ist (vgl. Tab. 11). Eine statistische Auswertung ist demnach ausgeschlossen. Dennoch glauben wir, daß die erhaltenen Kurven das Vorgehen rechtfertigen. Wie verschieden die Einzelwerte auch sind, kommt man doch in allen Fällen auf denselben Typus des Infektionsverlaufs. Besonders die Ähnlichkeit der HERBIGSchen Kurve mit den entsprechenden eigenen oder die Gleichartigkeit derjenigen, die unter analogen Bedingungen erhalten wurden, bestärken deren Gültigkeit. Vergleiche von unter verschiedenen Voraussetzungen gewonnenen Resultaten sind deshalb wohl zulässig. Dabei sind wir uns bewußt, daß unsere Kurven in quantitativer Hinsicht nicht genau sein können, sondern jeweils eher ein Schema des vorliegenden Infektionsverlaufs darstellen.

Etwas anders liegen die Verhältnisse bei den Blutkurven, für die bei der Ermittlung der Durchschnittszahlen — mindestens in den ersten Tagen der patenten Phase — viel mehr Tiere berücksichtigt werden konnten. Hier noch mehr findet man erstaunlich gut übereinstimmenden Verlauf, selbst bei Versuchen, die unter verschiedenen Voraussetzungen ausgeführt wurden. Wenn also beim durchschnittlichen Blutbefall einzelner Serien auch scheinbar geringfügige quantitative Abweichungen vom Gewohnten zu beobachten sind, haben diese viel mehr Gewicht als entsprechende Differenzen im Organbefall.

Auf äußere Umstände, die unsere Versuche hätten störend beeinflussen können, sowie auf die Entsprechung der makroskopischen Sektionsbefunde mit den Ergebnissen der ausgewerteten Organpräparate wurde weiter oben hingewiesen.

Wie bereits im vorhergehenden Kapitel aufgezeigt wurde, besteht kein grundlegender Unterschied zwischen dem Infektionsverlauf im Tal unter normalen atmosphärischen Bedingungen und im Tal unter künstlichem UD, wohl aber zwischen demjenigen im Tal und demjenigen in der Höhe. Wir schlossen daraus, daß der Einfluß des Höhenklimas nicht auf den einzelnen Faktor des erniedrigten Sauerstoff-Partialdrucks zurückzuführen sein kann.

Diese Folgerung scheint aus dem Vergleich der Blutbefallskurven um so berechtigter. In Abb. 12 sind übereinander eingezeichnet der Verlauf der Blutinfektion im Tal (740 mm Hg), in der UDK (490 mm Hg) und auf 3457 m (490 mm Hg). Eine unmittelbare Reaktion des Organismus auf die Verminderung des Sauerstoff-Partialdrucks besteht ja in der Erhöhung von EZ, Hb und FI. Sollte die Vermehrung des Hb im einzelnen Erythrocyten einen für das

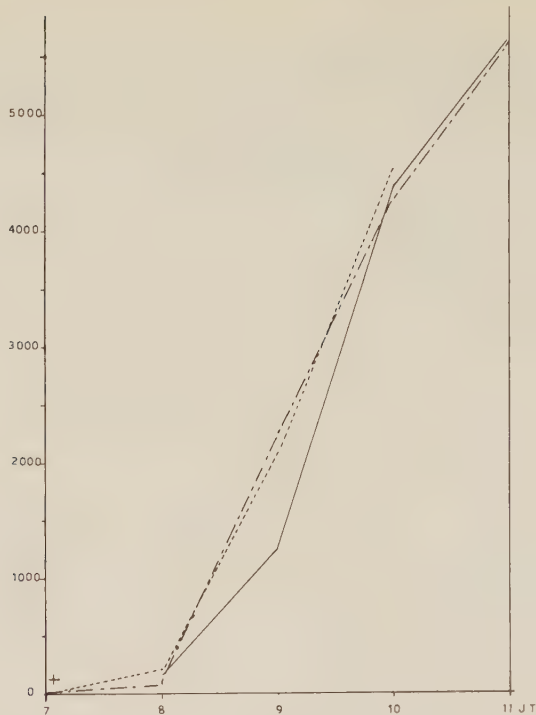


Abb. 12. Verlauf der Blutinfektion in Basel (740 mm Hg), UDK (490 mm Hg) und JJ (490 mm Hg).

Legende: — — — Basel; - - - UDK; — JJ; + in allen drei Fällen vereinzelt Erythrocyten befallen.

Plasmodium ungünstigen Einfluß haben, könnte sich dies direkt in einer Verlangsamung und eventuellen Verzögerung des Blutbefalls ausdrücken, wie es von ANDERSON, v. DESCHWANDEN u. a. (1) vermutet worden war. Daß dem nicht so ist, zeigt der beinahe identische Verlauf der Tal- und UDK-Kurven. Bemerkenswert ist aber, daß auch die JJ-Kurve von den beiden anderen kaum verschieden ist, wo sich doch die entsprechenden Bilder des Organbefalls erheblich anders darbieten. Es bestätigt dies den Befund der relativen Bedeutungslosigkeit des FI und damit des herrschenden Sauerstoff-Partialdrucks aus dem UDK-Versuch und weist zugleich darauf hin, daß der Grund für die günstigen Auswirkungen des natürlichen Höhenklimas in andern Faktoren als den veränderten Atmungsbedingungen (in engerem Sinn) zu suchen ist. Die Verzögerung des Beginns des Blutbefalls bei den JJ-Tieren um durchschnittlich 0,3 Tage (s. Tab. 13, S. 50) gegenüber den Taltieren sowie die geringe Verlangsamung des «flooding effect» dürfte eher

auf die erforderlichen Bedingungen, unter denen das Blut nur infiziert werden kann, zurückzuführen sein. Hierauf soll weiter unten noch eingegangen werden.

Es bleibt indessen die Frage bestehen, ob EZ, Hb und FI sich nicht indirekt auswirken könnten, indem die inneren Organe von einer möglicherweise verbesserten Sauerstoff-Versorgung (bei mehr Erythrocyten, mehr Hb und prozentual mindestens so hoher Sauerstoff-Sättigung wie im Tal) in Gebirge und UDK profitieren dürften. Hierauf scheint uns der UDK-Versuch eine eindeutige Antwort zu geben; der Organbefall verläuft gleich wie bei den Tieren, die im Tal unter normalen atmosphärischen Bedingungen gehalten werden. Es kann also keine indirekte Wirkung des Höhenklimas durch die Verminderung des Sauerstoff-Partialdrucks vorliegen.

Diese Auffassung wird durch die Betrachtung der Serie S_{JB} gestützt. In diesem Versuch ist infolge dreiwöchiger Anpassung an das JJ bei der Infektion in Basel mit einem «unnötigen Hb-Überschuß» zu rechnen. Obwohl berücksichtigt werden muß, daß der «Hb-Überschuß» nur wenige Tage nach der Rückkehr ins Tal anhält (vgl. Kap. V), hätte sich eine indirekte Wirkung in einem im Vergleich zum JJ-Versuch verspäteten Befall der Organe äußern müssen. Die Befallszahlen von Hi, Le und Mi am 7. IT bei S_{JB} bewegen sich jedoch in derselben Höhe wie bei S_{JJ} (s. Tab. 11). Von einem merklichen Vorteil des «Hb-Überschusses» kann in diesem Falle nicht gesprochen werden. Dabei ist allerdings unbekannt, welche Anforderungen die Rückadaptation an Basel an den Wirtsorganismus stellen mag.

Halten wir ferner die Befallszahlen der ersten Infektionstage von Einzeltieren innerhalb derselben Serie einander gegenüber, ist es zwar beachtlich, daß in Serie S_{JJ} am 7. IT bei den Kücken 413 und 444 noch keine Schizonten zu finden waren und ihre innern Organe makroskopisch normal aussahen, während bei den Hühnchen 414 und 415 mit den niedrigeren FI-Werten die Infektion bereits mit Sicherheit festzustellen war. Umgekehrt dagegen liegen die Verhältnisse bei E_{JJ} am 6. IT, wo das Tier 603 mit dem höchsten FI zugleich auch bereits den stärksten Befall aufweist. Ähnliches gilt für den 6. IT bei S_{UDK 3}, wo das Hühnchen 508 trotz niedrigstem FI den schwächsten Befall aufweist. Bei der Beurteilung dieser bei Einzeltieren sich widersprechenden Beobachtungen ist zu bedenken, daß EZ, Hb und FI im Verlaufe der Anpassung von einem bestimmten Zeitpunkt an wieder absinken. Auf Grund der in Tab. 11 gegebenen Werte kann nicht entschieden werden, ob ein Tier mit hohem FI in der Anpassung zurückgeblieben ist oder ob dies als Zeichen besonderer Reaktionsfähigkeit seines erythrocytä-

ren Systems und allgemeiner überdurchschnittlicher Gesundheit zu bewerten ist. Es sei auch an die Individualität des Abwehrvermögens erinnert. Eine Gegenüberstellung von Einzeltieren halten wir deshalb in diesem Zusammenhang für irrelevant. Der Befund der relativen Bedeutungslosigkeit der Verminderung des Sauerstoff-Partialdrucks bei der Wirkungsweise des Höhenklimas stimmt überein mit den Ergebnissen von VERZÁR und VÖGTLI (27), die auf Grund von Sauerstoff-Bestimmungen im arteriellen Blut gesunder Menschen ebenfalls zum Schluß kommen, daß als wirksamer Klimafaktor der Sauerstoffmangel auszuschließen sei (vgl. Kap. VI).

Der Vergleich der Le- und Mi-Kurven, wie sie sich für Basel und auf JJ ergeben, zeigt, daß auf JJ Parasiten erst einen Tag später in nachweisbarer Anzahl vorhanden sind, und — als noch sichereres Indiz —, daß das Maximum des Befalls sogar um zwei Tage verschoben ist. Dabei fällt besonders auf, daß der Höchstwert auf JJ ungefähr doppelt so hoch liegt wie im Tal. Für spätere Stadien der Infektion kann also von einer erhöhten Resistenz in Le und Mi nicht die Rede sein. Diese Ansicht wird erhärtet durch die Resultate über den Verlauf in den Gehirnkapillaren, für die im wesentlichen dasselbe gilt. Ferner wird dadurch die Annahme von WEIL (28) bestätigt, der ähnliches auf Grund von Versuchen mit blut-inokulierten Tieren vermutet hatte. Der Anstieg der drei Organ-Kurven ist nach Befallsbeginn anfänglich weniger steil als im Tal, ein Umstand, der ebenso wie die initiale Verzögerung auf eine langsamere Entwicklung in den fraglichen Organen hinweist. Es scheint also, daß im Gegensatz zu späten Stadien die Abwehr im RES in einem früheren Stadium der Infektion gegenüber derjenigen im Tal gesteigert ist. Der Einfluß des Hochgebirgsklimas, der sich ja über die Zellen des Wirts auswirkt, trifft demzufolge die frühen Plasmodien-Generationen, die Sporozoiten, Crypto- oder ersten Metacryptozoiten — alles Stadien, die mit den von uns angewandten Methoden nicht erfaßt werden können. Damit wird auch verständlich, daß HERBIG in ihrer Serie S₄, bei der die Infektion gänzlich unterdrückt wurde, keinerlei degenerierte Schizonten finden konnte. Eine besondere Anfälligkeit der Sporozoiten gegenüber der Abwehrreaktion des Wirts scheint wohl möglich, bedenkt man, daß diese, von der Mücke herkommend, im Warmblüter eine vollständig neuartige physiologische Umgebung vorfinden.

Um weiteren Einblick in die mögliche Wirkungsweise des Höhenklimas zu erhalten, müssen wir die Entwicklung der präerythrocytären Stadien einer näheren Betrachtung unterziehen, als deren Grundlage uns die Arbeiten von HUFF und COULSTON (20) und

diejenige von HUFF (18) dienen. Nach diesen Autoren benötigen Sporozoiten zu ihrer Umwandlung in Cryptozoiten und diese bis zur ersten Teilung in Merozoiten 36 bis 48 Stunden. Die folgenden Meta-Cryptozoiten-Generationen dauern je durchschnittlich 36 Stunden. Das Blut kann nach massiver Inokulation mit den Sporozoiten aus 300 Aedes-Mücken bereits von den Nachkommen der zweiten Generation (erste Metacryptozoiten-Generation) befallen werden. Nach schwächerer Inokulation (100 bis 300 infizierte Mücken) verstreichen $4\frac{1}{2}$ bis 5 Tage oder 3 Generationen, nach einer den natürlichen Bedingungen entsprechenden Infektion 7 bis 10 Tage oder mehr als 4 Generationen.

Es stellt sich das Problem, woher und unter welchen Voraussetzungen der Blutbefall zustande kommt. Auffallend ist, daß bei dessen Beginn in allen von uns untersuchten Fällen der Hi-Befall bereits mit Sicherheit nachzuweisen war, wohingegen derjenige in Le und Mi zur selben Zeit noch keineswegs festzustellen zu sein braucht. Obwohl dieser Befund weitgehend von den Zählmethoden abhängig sein dürfte, zeigt er doch, daß mindestens in den Kapillarendothelien zu dieser Zeit mit einer gewissen minimalen Parasitenzahl gerechnet werden kann. Die Vermutung drängt sich auf, daß die Erythrocyten auf ihrem Weg durch die Kapillaren von den hierfür geeigneten Merozoiten aus platzenden Endothelzellen infiziert werden. Was die Bedingungen zum Blutbefall nach Sporozoiten-Inokulation anbetrifft, so scheinen unter anderen zwei Faktoren entscheidend mitzuwirken: die Anzahl Parasiten in RES-Zellen (evtl. in Kapillar-Endothelzellen) und der physiologische Zustand der aus den Teilungen hervorgehenden Merozoiten.

Wie eingangs dieses Abschnittes erwähnt, zeigten HUFF und COULSTON (20), daß eine Korrelation besteht zwischen der Anzahl der injizierten Keime und der Dauer der präpatenten Periode. Zudem hat, wie gesagt, der Hi-Befall bei Beginn der erythrocytären Phase immer eine gewisse minimale Höhe erreicht. Durch die größere Vernichtungsquote präerythrocytärer Formen im RES von höhenadaptierten Tieren verstreicht längere Zeit, bis die erforderliche Anzahl Parasiten vorhanden ist.

Andererseits muß berücksichtigt werden, daß das *Plasmodium*, um aktiv in ein Blutkörperchen eindringen zu können, wo es zuvor passiv von RES-Zellen aufgenommen wurde, möglicherweise eine grundlegende Wandlung seiner physiologischen Eigenschaften erfährt. Es wäre nicht auszuschließen, daß die durch das Höhenklima verbesserte Abwehrlage des Wirtsorganismus sich auch darin ausdrückt, daß dieser Entwicklungsprozeß verzögert würde.

Mit Hilfe dieser Hypothesen — minimale Anzahl exoerythro-

cytärer Formen, physiologische Bereitschaft — ließe sich auch der etwas verlangsamte «flooding effect» bei den JJ-Tieren erklären: Gegen Ende des 7. IT werden die zum Blutbefall notwendigen Voraussetzungen knapp erfüllt, die erforderliche Zahl der E-Formen liegt aber erst wenig über dem Minimum. Am folgenden Tag steht die Organinfektion noch in vollster Entwicklung, weshalb erst verhältnismäßig wenige Merozoiten ins Blut abgegeben werden. Der dadurch entstehende Rückstand gegenüber der Blutinfection im Tal wird am 9. IT dank den außerordentlichen Fortschritten der E-Formen wieder aufgeholt (vgl. Abb. 6 und 8). Allerdings muß hier erwähnt werden, daß bei blutinokulierten Tieren ganz ähnliche Feststellungen — frühes Angehen der Infektion, milder «flooding effect» — gemacht werden können (WEIL [28]), die solche Zusammenhänge in Frage stellen und eher auf bluteigene Faktoren hinweisen. Doch dürften die Verhältnisse bei blutinokulierten Tieren derart andere sein als nach Sporozoiten-Inokulation (vgl. HAAS und Mitarb. [14]), daß an die Möglichkeit ganz verschiedener Faktoren mit ähnlichen Auswirkungen gedacht werden könnte.

In Tab. 13 ist der durchschnittliche Termin des ersten Auftretens parasitierter Erythrocyten aller unserer Serien eingetragen. Da die Vermehrungsvorgänge bei *Plasmodium gallinaceum* kaum syn-

TABELLE 13.

Durchschnittlicher Termin des Auftretens befallener Erythrocyten.

	Basel	UDK	JJ	SJB	S ₁₄	EJJ	SV ₈	HERBIG 1951
IT	7,6	7,0	7,9	7,5	6,6	6,8	6,6	8,0

chronisiert sind, können wir jeden beliebigen Wert für die durchschnittliche Zeitdauer der präerythrocytären Periode erhalten. Die Zahlen schwanken zwischen 6,6 und 8,0 Tagen, was nach einer Inokulation mit den Sporozoiten von durchschnittlich 2,5 Mücken sehr gut mit den Befunden von HUFF und COULSTON übereinstimmt. Die Differenz zwischen längster und kürzester Dauer beträgt beinahe 1½ Tage oder eine Generationenlänge. Es stellt sich deshalb die Frage, ob mindere Virulenz, wie sie 1951 vorlag, oder erhöhte Resistenz, wie wir sie auf JJ treffen, eine Verlängerung der präerythrocytären Periode dadurch verursachen, daß mehr Metacryptozoiten-Generationen bis zum Blutbefall notwendig werden. Andererseits kann an die Möglichkeit einer langsameren Entwicklung der einzelnen Generationen gedacht werden. Doch dagegen

sprechen die zahlreichen Funde degenerierender Schizonten in Le, Mi und Hi der JJ-Tiere vom 6. zum 8. IT.

Von HERBIG (17) wurde die Frage aufgeworfen, ob die Verzögerung des Blutbefalls bloß auf die verlängerte Entwicklung der präerythrocytären Stadien zurückzuführen sei, wie sie eben besprochen wurde, oder ob der Grund in einer Erhöhung der Immunitätsbarriere des Blutes zu sehen sei (GARNHAM [10]). Wäre letzteres der Fall, so müßten auf JJ bei Beginn der Blutinfektion mehr E-Formen zu finden sein als im entsprechenden Zeitpunkt im Tal. Das Verhältnis liegt aber umgekehrt (s. Abb. 6 und 8). Zudem wäre zu erwarten, daß bei einer wirksamen Erhöhung der Immunitätsbarriere die Unterschiede im Befallstermin zwischen Basel und JJ erheblich größer wären. Sie entsprechen aber weit eher der Verschiebung des Befallsbeginns in den Organen. Es scheint demnach, daß eine allenfalls bestehende Immunitätsbarriere zwischen RES-Zellen und Blut eher erniedrigt, sicher aber nicht erhöht ist.

An dieser Stelle sei noch kurz auf die Abhängigkeit der Infektion eines einzelnen Organs von derjenigen in andern Organen eingegangen. Wie weiter oben bereits festgestellt wurde, fällt der «flooding effect» meist mit dem Maximum der Le-, Mi- und Hi-Infektion zusammen; dies könnte irrtümlicherweise zur Auffassung führen, der Höhepunkt des Umschlagens von der E-Phase zur erythrocytären Phase bestehe in einer Ausschüttung von Merozoiten aus Le, Mi und Hi auf Kosten der Infektion dieser Organe und ziehe in diesen unmittelbar einen Parasitensturz nach sich. Daß dem nicht so ist, zeigen die Kurvenbilder des JJ-Versuchs und wenigstens hinsichtlich des Hi-Maximums auch S_{JB}. Auf JJ entwickelt sich die Blutinfektion mehr oder weniger parallel zu derjenigen in Le und Mi. Der Befallsgipfel dieser Organe fällt hier zeitlich mit den ersten Anzeichen des Parasitensturzes im Blut zusammen. Ferner weist Serie S₁₄ in Le und Mi die höchsten Befallszahlen am 8. IT, im Hi aber erst am 9. IT auf (s. Abb. 6, 8 und 9). Diese Feststellungen deuten auf eine weitgehende Unabhängigkeit der Infektion der einzelnen Organe voneinander hin, in dem Sinne, daß, wenn der Befall eines Organs einmal eingesetzt hat, dessen Infektion selbständig abläuft und den für die Wirtszellen charakteristischen Verlauf nimmt. Der Gedanke von der relativen Unabhängigkeit des Infektionsverlaufs in den verschiedenen Organen findet sich in anderer — seither überholter — Form bei BOYD (3), der bei der Darstellung des Lebenscyclus von *Plasmodium vivax* zeichnerisch fünf voneinander weitgehend getrennte Abschnitte unterschied.

HAAS u. a. (14) unterscheiden für *Plasmodium gallinaceum* drei verschiedene Infektionstypen («pattern»):

- Typus A entsprechend der natürlichen Infektion. Der E-Cyclus kommt zuerst zustande, erreicht aber nur eine für den Wirt ungefährliche Größe. Ihm folgt der erythrocytäre, der fatal sein kann.
- Typus B nach Blutinokulation. Es werden erst erythrocytäre Formen gebildet. Später kommt es zum E-Stadium.
- Typus C Die E-Phase führt den Tod des Wirts herbei, bevor es zu einem stärkern Blutbefall kommt. Dies ist der Fall nach
 1. Infektion mit einer Hirnemulsion mit E-Formen;
 2. Infektion mit Material aus Gewebskulturen;
 3. Infektion mit Sporozoiten aus Mücken, die auf einem blutinokulierten Wirt saugten;
 4. Unterdrückung der Infektion mit Chinin.

Die Bedingungen, unter denen unsere Versuchstiere infiziert wurden (vgl. auch die Kapitel über Material und Technik), würden eigentlich einen Infektionsverlauf vom Typus C erwarten lassen. In unseren Versuchen stellen wir als erstes eine deutliche Organinfektion fest, die aber mit dem Ansteigen des Blutbefalls meist eine abfallende Tendenz und im weitem immer einen hohen Prozentsatz befallener Erythrocyten zeigt. Beides sind Merkmale des Typus A. Es mag sein, daß ein Anklingen an Typus C darin zu sehen ist, daß der Befall des Hi oft so hohe Werte erreicht, daß er in einzelnen Fällen durch Verstopfung der Kapillaren zum Tod des Wirts führt. Auch ist die rückschreitende Tendenz der Hi-Infektion am wenigsten ausgeprägt (vgl. Abb. 6 bis 11).

Es scheint demnach, daß die alle 2 bis 3 Monate eingestreuten Mückenpassagen bei der Haltung unseres Plasmodien-Stamms diesen weitgehend vor Degenerationserscheinungen schützen und genügen, um einen annähernd natürlichen Infektionscyclus zu gewährleisten.

Die durch den Wettersturz verursachten Veränderungen im Infektionsverlauf wurden größtenteils im vorhergehenden Kapitel erläutert. Sie sollen hier nochmals unter Berücksichtigung der Arbeit v. DESCHWANDENS (6) kurz besprochen werden. In beiden vom Fronteneinbruch betroffenen Serien finden wir mehr oder weniger deutlich, daß Le und Mi, d. h. vor allem die makrophagen Zellen, hievon wenig beeinflußt werden. Die Hi-Infektion, d. h. diejenige der Kapillarendothelzellen, setzt zu einem normalen Zeitpunkt ein, erreicht aber in kurzer Zeit eine enorme Ausbreitung. Dies spricht dafür, daß die Endothelzellen auf Wettereinflüsse besonders reak-

tionsfähig sind. Daß sie unter solchen Bedingungen auch leichter Plasmodien ins Blut abgeben, geht aus dessen frühem Befallstermin hervor. Interessant ist, daß der «flooding effect» relativ spät nach dem Befallsbeginn zustande kommt, was einerseits an die JJ-Serie erinnert, anderseits eine Veränderung der roten Blutzellen in dem Sinne, daß diese leichter befallen werden könnten, auszuschließen scheint.

Diese Ergebnisse — hohe Reaktionsfähigkeit der Endothelien, raschere Ausstoßung von Parasiten ins Blut — stimmen mit der Auffassung v. DESCHWANDENS, zu der er auf Grund von Untersuchungen am gesunden Menschen gekommen ist, gut überein.

Inwieweit die Reagibilität der Endothelzellen in der Höhe gegenüber dem Tal gesteigert ist, kann auf Grund unserer Untersuchungen nicht gesagt werden, da sich nachträglich kein ähnlicher Wetterwechsel unter analogen Bedingungen für die Tal-Versuche feststellen ließ. Immerhin darf angenommen werden, daß die Verhältnisse beim Huhn denjenigen des Menschen auch in diesem Punkt nicht allzu unähnlich sind.

Der Sterbetermin auf JJ ist gegenüber Basel nicht verzögert. Es bestätigt dies die Auffassung WEILS (28), wonach die von ihm beobachtete Verschiebung des Sterbetages bei den höhenadaptierten Kücken auf die von uns festgestellte Virulenz-Erhöhung zurückgeführt werden muß.

Fassen wir die Ergebnisse mit Bezug auf die Wirkungsweise des Höhenklimas zusammen, so bietet sich ungefähr folgendes Bild: Durch die Art der Haltung der Versuchstiere sind ausgeschlossen Faktoren wie:

Sonnenbestrahlung und damit UV,
Temperatur,
Niederschläge.

Auf Grund des UDK-Versuches und der weiteren Befunde auf JJ sind ferner ausgeschlossen:

Luftdruck und damit der
Sauerstoff-Partialdruck als einzelner Faktor.

(Hier muß an die unwahrscheinlich anmutende Möglichkeit eines Zusammenwirkens mit andern noch unbekannten Faktoren gedacht werden.)

Der oder die wirksamen Komponenten des Höhenklimas sind uns demnach unbekannt.

Über die Wirkungsweise des Höhenklimas im Wirt erfahren wir:

1. Die Veränderungen des erythrocytären Systems haben direkt keinen Einfluß — weder auf E-Formen noch auf erythrocytäre Plasmodien-Formen —, indirekt nur insofern, als sie eine notwendige Reaktion auf den Sauerstoffmangel darstellen und somit entscheidenden Anteil am Allgemeinbefinden des Wirts haben.
2. Durch Verbesserung der Abwehrlage im RES werden die frühen Entwicklungsstadien wie Sporozoiten und Crypto- oder Metacryptozoiten betroffen. Es äußert sich dies in einer längeren Dauer der präpatenten Periode, eventuell durch Vermehrung der notwendigen Anzahl Generationen präerythrocytärer Formen.
3. Die Verzögerung des Blutbefalls beruht auf der Verlängerung der präerythrocytären Phase.
4. Eine Erhöhung einer allfälligen Immunitätsbarriere Organe/Blut kann nicht beobachtet werden.
5. Die Endothelien werden reaktionsfähiger auf Wettereinflüsse. Solche können so den Infektionsverlauf in hohem Grade beeinflussen.
6. Die Korrelation zwischen Anpassungsdauer und Infektionsverlauf wird bestätigt.

Zum Vergleich mit der Situation beim Menschen sei an dieser Stelle auf eine im Druck befindliche Arbeit über malariologische Erhebungen am Eingeborenen in Tanganyika hingewiesen.

IX. Literatur.

1. Anderson, G. A., v. Deschwanden, J., Gray, W. A. & Menzies, T. H. (1945). Die Malaria im Hochgebirgsklima. — Acta Tropica 2, 122-136
2. Blobelt, P. (1926). Über Gaswechsel und Energieumsatz der Vögel und ihre Beeinflussung durch die Atmungsinnervation. — Biochem. Zs. 172, 451-466
3. Boyd, M. F. (1941). A Symposium on Human Malaria. — Washington
4. v. Buddenbrock, W. (1939). Grundriß der vergleichenden Physiologie. 2. Aufl. — Berlin
5. Christensen, H., & Dill, D. B. (1935). Oxygen dissociation curves of bird blood. — J. biol. Chem. 109, 443-448
6. v. Deschwanden, J. (1947). Zur Frage der Wirkung des Hochgebirgsklimas beim Malariker — Acta Tropica 4, 335-338
7. Flückiger, E. & Verzár, F. (1952). Senkung und Restitution der Körpertemperatur bei niedrigem atmosphärischem Druck und der Einfluß von Thyreoiden, Hypophyse und Nebennierenrinde auf dieselbe. — Helv. Physiol. Acta 10, 349-359
8. Flückiger, E. & Verzár, F. (1953). Überdauern der Adaptation an niedrigen atmosphärischen Druck, nachgewiesen an der Wärmeregulation. — Helv. Physiol. Acta 11, 67-72
9. Gander, R. (1951). Experimentelle und oekologische Untersuchungen über das Schlüpfvermögen der Larven von *Aedes aegypti* L. — Diss. Basel; Rev. suisse Zool. 58, 215-278

10. Garnham, P. C. C. (1948). The incidence of malaria at high altitudes. — J. Nat. Malaria Soc. 7, 275-284
11. Garnham, P. C. C. (1951). Patterns of exoerythrocytic schizogony. — Brit. Med. Bull. 8, 10-15
12. Geigy, R. & Britschgi, H. (1950). Untersuchungen über die E-Formen von *Pl. gallinaceum* in Organen des Hühnchens am 9./10. Infektionstag. — Rev. Suisse Zool. 57, 526-532
13. Geigy, R. & Freyvogel, T. (1954). On the influence of high altitudes on the course of infection of Chicken Malaria (*Pl. gallinaceum*). — Acta Tropica 11, 167-171
14. Haas, V. H., Wilcox, A., Raymond, L. L., Ewing, F. M. & Coleman, N. (1948). Response of exoerythrocytic forms to alterations in the life-cycle of *Pl. gallinaceum*. — J. Parasitol. 34, 306-320
15. Hall, F. G. (1936). The effect of altitude on the affinity of hemoglobin for oxygen. — J. biol. Chem. 115, 485-490
16. Hall, F. G., Dill, D. B. & Guzman Barron, E. S. (1936). Comparative Physiology in high altitudes. — J. Cell. Comp. Phys. 8, 301-313
17. Herbig, A. (1953). Untersuchungen über den Einfluß des Höhenklimas auf Hühnermalaria (*Pl. gallinaceum* Brumpt). — Acta Tropica 10, 1-27
18. Huff, C. G. (1947). Life Cycle of Malarial Parasites. — Ann. Rev. Microbiol., 43-60
19. Huff, C. G. (1952). Studies on the exoerythrocytic stages of *Pl. gallinaceum* during the «transitional phase». — Exp. Parasitol. 1, 392-405
20. Huff, C. G. & Coulston, F. (1944). The development of *Pl. gallinaceum* from sporozoite to erythrocytic trophozoite. — J. Inf. Dis. 75, 231-249
21. Linder, A. (1945). Statistische Methoden. — Basel.
22. Morgan, V. E. & Chichester, D. F. (1935). Properties of the blood of the domestic fowl. — J. biol. Chem. 110, 285-298
23. v. Neergaard. (1920). Malariaerfahrungen im Hochgebirge und Beobachtung eigenartiger Pigmentausstoßung bei *Plasmodium vivax*. — Münch. Med. Wschr. 67, 155-159
24. Sandreuter, A. (1945). Über die Höhenanpassung des Jungvogels. Verh. Schweiz. Nat.forsch. Ges. 125. Jahresvers. — Freiburg 177-178
25. Sandreuter, A. (1951). Vergleichende Untersuchungen über die Blutbildung in der Ontogenese von Haushuhn und Star. — Diss. Basel
26. Verzár, F. & Voegtli, W. (1945). Die initialen Erythrozyten-Veränderungen im Hochgebirge. Höhenklimaforschungen des Basler Physiol. Inst. — Basel, 29-40
27. Verzár, F. & Voegtli, W. (1945). Die Sauerstoff-Sättigung des arteriellen Blutes in mittleren Höhen und ihre Bedeutung als Klimafaktor. Höhenklimaforschungen des Basler Physiol. Inst. — Basel, 13-24
28. Weil, R. (1955). Zur Frage des Einflusses des Höhenklimas auf Hühnermalaria bei Blutinokulation mit *Plasmodium gallinaceum* Brumpt. — Acta Tropica 12, 53-66

X. Zusammenfassung.

Die vorliegende Arbeit bildet in Fortsetzung derjenigen HERBIGS 1953 einen weiteren Beitrag zu den Untersuchungen am Schweiz. Tropeninstitut über den Einfluß des Höhenklimas auf die Malaria. Es wurde mit Hühnermalaria (*Pl. gallinaceum*) gearbeitet, was es ermöglichte, auch die exoerythrocytäre Infektionsphase zu verfolgen. Dabei handelt es sich durchwegs um Infektion nach Sporozoiteninoculation an durchschnittlich 30 Tage alten Leghornküken (*Gallus gallus* L.).

Es wird vorerst auf eine innert 2—3 Jahren eingetretene Virulenz-Erhöhung bei dem zu den Versuchen dienenden, cyclisch gehaltenen Plasmodien-Stamm hingewiesen. Sodann wird vergleichenderweise die Anpassung des erythrocytären Systems der Kücken an den Luftdruck, wie er auf dem Jungfrauoch herrscht (490 mm Hg), und wie er künstlich in einer eigens konstruierten Unterdruckkammer in Basel hergestellt wird, untersucht; es wird gezeigt, daß die Adaptation in beiden Fällen gleich verläuft. Es werden im besonderen die initialen Veränderungen der Erythrocyten-Zahl, Haemoglobin-Menge und Färbe-Index besprochen.

Eine Anzahl Bestimmungen der Sauerstoff-Sättigung im arteriellen Blut der Versuchstiere auf dem Jungfrauoch und im Tal deutet darauf hin, daß der erniedrigte Sauerstoff-Partialdruck im Hochgebirge als ausschlaggebende Komponente des Höhenklimas auszuschließen sei.

Infektionsversuche wurden durchgeführt im Tal (280 m und 740 mm Hg), in der Unterdruckkammer (280 m und 490 mm Hg) und auf dem Jungfrauoch (Hochalpine Forschungsstation, 3457 m und 490 mm Hg). Der Krankheitsverlauf im Tal unter normalen atmosphärischen Bedingungen unterscheidet sich kaum von demjenigen in der Unterdruckkammer, was die Bedeutungslosigkeit des einzelnen Faktors des erniedrigten Luftdrucks erweist. Dagegen verläuft die Infektion auf 3457 m anfänglich verzögert. Daraus wird auf eine erhöhte Abwehrfähigkeit des Wirtsorganismus durch das natürliche Höhenklima, namentlich gegenüber den ersten praerythrocytären Formen, geschlossen. Diese verbesserte Resistenzlage dauert aber unter den vorliegenden Versuchsbedingungen nur kurze Zeit an: wenige Tage später weisen die Organe doppelt so hohe Befallszahlen auf als im Tal. Der Blutbefall verläuft analog wie in Basel, was wiederum die relative Bedeutungslosigkeit der erythrocytären Veränderungen darlegt. Die geringe Verzögerung des Beginns des Blutbefalls ist auf diejenige in den Organen zurückzuführen. Eine Erhöhung einer allfällig bestehenden Immunitätsbarriere Organe/Blut kann nicht festgestellt werden. Anhand weiterer Versuche werden die Zeitdauer, während welcher sich der Höhenaufenthalt nach Rückkehr ins Tal noch auswirkt, sowie der Einfluß des Wetterwechsels kurz berührt. Die Korrelation zwischen Anpassungsdauer und Infektionsverlauf wird bestätigt. Ferner wird in der Diskussion auf den weitgehend unabhängigen Ablauf der Infektion in den einzelnen Organgruppen hingewiesen, und weiter auf den Einfluß, den die bei der Haltung unseres Plasmodien-Stammes alle 2—3 Monate eingestreuten Mückenpassagen auf den Typus des Infektionsverlaufs haben.

Curriculum vitae.

Am 4. Mai 1929 wurde ich, *Dietrich* (Thierry) Alfred FREYVOGEL, von Basel, als ältester Sohn des *Alfred* Ernst FREYVOGEL, Dr. iur., Vizedirektor der Basler Lagerhaus-AG, und der *Emmy* Maria geb. STAEHELIN, in Basel geboren. Von 1932 bis 1939 wohnte ich mit meinen Eltern in Paris, wo ich die Primarschule besuchte. Bis zum Zusammenbruch Frankreichs erlebte ich den Zweiten Weltkrieg in Bagneaux sur Villeneuve-l'Archevêque (Dép. Yonne), wo ich zur Dorfschule ging. Im Herbst 1940 trat ich in Basel in das Humanistische Gymnasium ein, wo ich 1948 die Maturitätsprüfung bestand. Im selben Jahr wurde ich an der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel immatrikuliert. Vorlesungen und Kurse belegte ich bei den Herren Professoren und Dozenten R. Brückner, H. Erlenmeyer, M. Geiger-Huber, R. Geigy, R. D. Gray, E. Handschin, H. Hediger, P. Huber, M. Lüscher, H. Mislin, H. Nüesch, A. Portmann, E. Probst, T. Reichstein, H. Reinhardt, A. v. Salis, J. Tomcsik und G. Wolf-Heidegger. Dazu kommen noch Vorlesungen im Rahmen des Tropenmedizinischen Kurses am Schweiz. Tropeninstitut der Herren A. Buxtorf, C. Joyeux, E. Lang und H. Mooser. Die vorliegende Dissertation ist unter der Anleitung von Herrn Prof. R. Geigy entstanden.

1954 durfte ich an der Expedition des Schweiz. Tropeninstituts nach Tanganyika unter der Leitung von Herrn Prof. R. Geigy teilnehmen.

An dieser Stelle sei allen meinen Lehrern für ihre wertvollen und vielfältigen Anregungen während meiner Studienzeit aufs herzlichste gedankt.

